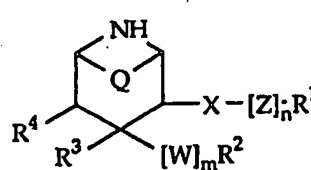


PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: C07D 211/42, 401/12, 401/04, 401/06, A61K 31/445	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/09311 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. März 1997 (13.03.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/03803 (22) Internationales Anmeldedatum: 29. August 1996 (29.08.96) (30) Prioritätsdaten: 2548/95-1 7. September 1995 (07.09.95) CH 1876/96 26. Juli 1996 (26.07.96) CH (71) Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Gren- zacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH). (72) Erfinder: BINGGELI, Alfred; Hofstetterstrasse 36, CH-4112 Flüh (CH). BREU, Volker; Belchenstrasse 7, D-79418 Schliengen (DE). BUR, Daniel; Froburgstrasse 51, CH- 4052 Basel (CH). FISCHLI, Walter; Burgfelderstrasse 53, CH-4123 Allschwil (CH). GUELLER, Rolf; Alte Saline 30, CH-4310 Rheinfelden (CH). HIRTH, Georges; 7, rue de l'Ancre, F-68330 Huningue (FR). MAERKI, Hans-Peter; Seltisbergerstrasse 75, CH-4059 Basel (CH). MUELLER, Marcel; Quellenweg 10, CH-4402 Frenkendorf (CH). OEFNER, Christian; Mühlewinkel 3, D-79108 Freiburg (DE). STADLER, Heinz; Waldhofstrasse 37, CH- 4310 Rheinfelden (CH). VIEIRA, Eric; Frobenstrasse 57, CH-4053 Basel (CH). WILHELM, Maurice; 11, chemin du Luegner, F-68790 Morschwiller-le-Bas (FR). WOSTL, Wolfgang; Im Strick 2, D-79639 Grenzach-Wyhlen (DE).	(74) Anwalt: GROSSNER, Lutz; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH). (81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, TR, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: NEW 4-(OXYALKOXYPHENYL)-3-OXY-PIPERIDINES FOR TREATING HEART AND KIDNEY INSUFFICIENCY		
(54) Bezeichnung: NEUE 4-(OXYALKOXYPHENYL)-3-OXY-PIPERIDINE ZUR BEHANDLUNG VON HERZ- UND NIERENINSUF- FIZIENZ		
(57) Abstract		
<p>New piperidine derivatives have the general formula (I), in which R¹, R², R³, R⁴, Q, X, W, Z, m and n have the meanings given in the description, are renin inhibitors and may be used for example to treat high blood pressure, heart and kidney insufficiency.</p>		
(57) Zusammenfassung		
<p>Die neuen Piperidinderivate der allgemeinen Formel (I), worin R¹, R², R³, R⁴, Q, X, W, Z, m und n die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, sind Reninhemmer und können z.B. zur Behandlung von Bluthochdruck, Herz- und Niereninsuffizienz Verwendung finden.</p>		
<div style="text-align: right;">  <div style="position: absolute; right: 0; top: 0;">(I)</div> </div>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

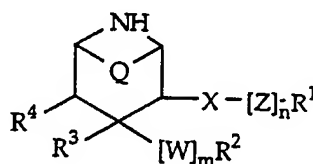
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

- 1 -

NEUE 4-(OXYALKOXYPHENYL)-3-OXY-PIPERIDINE ZUR BEHANDLUNG VON HERZ- UND NIERENINSUFFIZIENZ

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Piperidinderivate, ihre Herstellung und Verwendung als Heilmittel. Insbesondere betrifft die Erfindung die neuen Piperidinderivate der allgemeinen Formel I



worin

R¹ Aryl oder Heterocyclyl;

R² Phenyl, Naphthyl, Acenaphthyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Oxo-pyridinyl, Diazinyl, Triazolyl, Thienyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl, Pyrrolyl oder Furyl, welche Reste durch 1-3 Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, Halo-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Cyano-nieder-alkyl, Carboxy-nieder-alkyl, nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-carbonyloxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-carbonyl, oder nieder-Alkoxygruppen, oder eine nieder-Alkylendioxygruppe, und/oder durch einen Rest L¹-T¹-L²-T²-L³-T³-L⁴-T⁴-L⁵-U substituiert sein können, darstellen;

L¹, L², L³, L⁴ und L⁵ unabhängig voneinander eine Bindung, C₁-8-Alkylen, C₂-8-Alkenylen oder C₂-8-Alkinylen darstellen, oder abwesend sind;

T¹, T², T³ und T⁴ unabhängig voneinander

- (a) eine Bindung darstellen, oder abwesend sind, oder eine der Gruppen
- (b) $-\text{CH}(\text{OH})-$
- (c) $-\text{CH}(\text{OR}^6)-$
- 5 (d) $-\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^6)-$
- (e) $-\text{CO}-$
- (f) $-\text{CR}^7\text{R}^8-$
- (g) $-\text{O}-$ oder $-\text{NR}^6-$,
- (h) $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$
- 10 (i) $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$
- (j) $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$
- (k) $-\text{CONR}^6-$
- (l) $-\text{NR}^6\text{CO}-$
- (m) $-\text{O}-\text{CO}-$
- 15 (n) $-\text{CO}-\text{O}-$
- (o) $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$
- (p) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^6-$
- (q) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$
- (r) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{O}-$
- 20 darstellen,
- wobei die von (b), (d), (e) und (g)-(r) ausgehenden Bindungen zu einem C-Atom der benachbarten Gruppe führen und dieses C-Atom gesättigt ist, falls die Bindung von einem Heteroatom ausgeht, und wobei nicht mehr als zwei Gruppen (b)-(f), drei Gruppen (g)-(h) und eine Gruppe
- 25 (i)-(r) anwesend sind;

R^3 Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy oder nieder-Alkenyloxy;

R^4 Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkenyl, nieder-Alkoxy, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-niederalkyl, Benzyl, Oxo, oder eine Gruppe

$\text{R}^{4a} - \text{Z}^1 - \text{X}^1$ - darstellen, wobei R^{4a}

- 30 (a) H-
- (b) nieder-Alkyl -
- (c) nieder-Alkenyl -

- (d) Hydroxy-nieder-Alkyl -
- (e) Polyhydroxy-nieder-alkyl -
- (f) nieder-Alkyl - O - nieder-alkyl -
- (g) Aryl -
- 5 (h) Heterocyclyl -
- (i) Arylalkyl -
- (j) Heterocyclylalkyl -
- (k) Aryloxyalkyl -
- (l) Heterocyclyloxyalkyl -
- 10 (m) (R^5 , R^6) - N - (CH₂)₁₋₃ -
- (n) (R^5 , R^6) - N -
- (o) nieder-Alkyl - S(O)₀₋₂ -
- (p) Aryl - S(O)₀₋₂ -
- (q) Heterocyclyl - S(O)₀₋₂ -
- 15 (r) HO-SO₃ - bzw. deren Salze
- (s) H₂N-C(NH)-NH -
- (t) NC -

20 darstellt und die von (n) - (t) ausgehenden Bindungen zu einem C-Atom der benachbarten Gruppe führen und dieses C-Atom gesättigt ist, falls die Bindung von einem Heteroatom ausgeht;

Z^1

- (a) eine Bindung darstellt, abwesend ist, oder eine der Gruppen
- (b) nieder-Alkylen -

- 4 -

- (c) nieder-Alkenylen -
- (d) - O -, - N(R¹¹) -, - S(O) 0-2 -
- (e) - CO -
- (f) - O-CO -
- 5 (g) - O-CO-O -
- (h) - O-CO-N(R¹¹) -,
- (i) - N(R¹¹)-CO-O -
- (j) - CO-N(R¹¹) -
- (k) - N(R¹¹)-CO -
- 10 (l) - N(R¹¹)-CO-N(R¹¹) -
- (m) -CH(OR⁹).

darstellt und die von (d) und (f) - (m) ausgehenden Bindungen zu einem C-Atom der benachbarten Gruppe führen und dieses C-Atom gesättigt ist, falls die Bindung von einem Heteroatom ausgeht;

15 X¹

- (a) eine Bindung darstellt, abwesend ist, oder eine der Gruppen
- (b) - O-
- (c) - N(R¹¹) -,
- (d) - S(O) 0-2 -
- 20 (e) - (CH₂)₁₋₃

darstellt;

oder R³ und R⁴ zusammen eine Bindung darstellen;

R⁵ und R⁶ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkenyl, Aryl-nieder-alkyl oder Acyl bedeuten, oder gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie

gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bedeuten, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch nieder-Alkyl-Reste substituiert sein kann;

- 5 R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen 3-7-gliedrigen Ring darstellen, der ein oder zwei -O- oder -S-Atome oder -SO- oder -SO₂- Gruppen enthalten kann;

R⁹ Wasserstoff, nieder-Alkyl, Acyl oder Arylalkyl;

R¹⁰ Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkyl oder Wasserstoff;

- 10 R¹¹ Wasserstoff oder nieder-Alkyl ist

U Wasserstoff, nieder-Alkyl, Cycloalkyl, Cyano, gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, Aryl, oder Heterocyclyl darstellt;

Q Aethylen darstellt oder abwesend ist;

- 15 X eine Bindung, Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe -CH-R¹¹-, -CHOR⁹-,

-O-CO-, -CO- oder C=NOR¹⁰ - darstellt, wobei die von einem Sauerstoff- oder Schwefelatom ausgehende Bindung zu einem gesättigten C-Atom der Gruppe Z oder zu R¹ führt;

W Sauerstoff oder Schwefel darstellt;

- 20 Z nieder-Alkylen, nieder-Alkenylen, Hydroxy-nieder-alkyiden, -O-, -S-

,
-O-Alk-, -S-Alk-, -Alk-O- oder -Alk-S- ist, wobei Alk nieder-Alkylen bezeichnet; und wobei

- 25 a) falls Z -O- oder -S- darstellt, X -CH-R¹¹- ist und entweder R² einen Substituenten L¹-T¹-L²-T²-L³-T³-L⁴-T⁴-L⁵-U enthält oder R⁴ ein wie oben definierter, von Wasserstoff verschiedener Substituent ist;

b) falls Z -O-Alk- oder -S-Alk- darstellt, X -CH-R¹¹- ist; und

c) falls X eine Bindung darstellt, Z nieder-Alkenylen, -Alk-O- oder -Alk-S- darstellt,

n 1 ist oder, wenn X -O-CO- ist, 0 oder 1 ist;

m 0 oder 1 ist

5 und pharmazeutisch anwendbare Salze davon;

mit Ausnahme der Verbindung 4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylenedioxybenzyloxy)piperidin und dessen Hydrochlorid.

Der hier verwendete Ausdruck "nieder" bezeichnet Gruppen mit 1-6, vorzugsweise 1-4 C-Atomen. Beispiele niederer Alkyl- und
10 Alkoxyreste sind Methyl, Aethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl bzw. Methoxy, Aethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy und tert-Butoxy. Nieder-Alkylendioxyreste sind vorzugsweise Methylenedioxy, Aethylendioxy und Propylendioxy. Beispiele von nieder-Alkanoylresten Acetyl,
15 Propionyl und Butyryl. Cycloalkyl bedeutet einen gesättigten, cyclischen Kohlenwasserstoffreste mit 3-6 Kohlenstoffatomen, d.h. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. C₁₋₈-Alkylenreste sind z.B. Methylen, Äthylen, Propylen, 2-Methyl-propylen, Tetra-, Penta- und Hexamethylen; C₂₋₈-Alkenylenreste sind z.B. Vinylen und Propenylen;
20 C₂₋₈-Alkinylenreste ist z.B. Aethinylen Acylreste sind Alkanoylreste, vorzugsweise nieder-Alkanoylreste, oder Aroylreste, wie Benzoyl. Aryl bezeichnet ein- oder mehrkernige aromatische Reste, die ein- oder mehrfach substituiert sein können, wie beispielsweise Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, Tetrahydro-
25 naphthyl oder substituiertes Tetrahydronaphthyl. Beispiele für Substituenten an solchen Arylresten sind nieder-Alkyl, Trifluormethyl, Nitro, Amino, nieder-Alkenyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylcarbonyloxy, Hydroxy, Halogen, Cyano, Carbamoyl, und nieder-Alkylendioxy, sowie gegebenenfalls durch Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy oder
30 Dihydroxy-nieder-alkylaminocarbonyl substituiertes Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenyl-nieder-alkyl oder Phenyl-nieder-alkoxy. Weitere Beispiele von Substituenten an Arylresten sind nieder-Alkoxy-carbonyl-phenyl, Hydroxy-nieder-alkylphenyl, Benzyloxy, Pyridylcarbonylamino-nieder-alkyl, nieder-Alkenyloxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy,

Methoxybenzyloxy, Hydroxybenzyloxy, Phenäthyloxy, Methylendioxybenzyloxy, Dioxolanyl-nieder-alkoxy, Cyclopropyl-nieder-alkoxy, Hydroxy-nieder-alkoxy, Carbamoyloxy-nieder-alkoxy, Pyridyl-carbamoyloxy-nieder-alkoxy, Benzoyloxy-nieder-alkoxy; sowie
5 gegebenfalls durch Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy oder Dihydroxy-nieder-alkylaminocarbonyl substituiertes Pyridyl, Pyridyloxy, Pyridylthio, Pyridylamino, Pyridyl-nieder-alkyl, Pyridyl-nieder-alkoxy, Pyrimidinyl, Pyrimidinyloxy, Pyrimidinylthio, Pyrimidinylamino, Pyrimidinyl-nieder-alkyl, Pyrimidinyl-nieder-
10 alkoxy, Thienyl, Thienyl-nieder-alkyl, Thienyl-nieder-alkoxy, Furyl, Furyl-nieder-alkyl, Furyl-nieder-alkoxy.

Der Ausdruck Heterocyclyl bezeichnet mono- oder bicyclische, gesättigte und ungesättigte heterocyclische Reste mit 1 bis 4 Stickstoff- und/oder 1 oder 2 Schwefel- oder Sauerstoffatomen, die ein- oder
15 mehrfach, insbesondere durch (im Falle ungesättigter Heterocyclylreste) Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Nitro oder Halogen oder durch Substituenten, wie oben für Arylreste definiert, substituiert sein können oder (im Falle gesättigter Heterocyclreste) durch Alkyl oder Alkoxy substituiert sein können. Beispiele für Heterocyclyl-Reste sind Pyridyl,
20 Thienyl, Pyrazinyl, Triazolyl, Imidazolyl, Benzthiazolyl, Furyl, Pyrimidinyl, Morpholinyl, Chinazolinyl, Chinolyl, Chinoxaliny, Isochinolyl, Benzo[b]thienyl, Isobenzofuranyl, Benzimidazolyl, 2-Oxobenzimidazolyl oder Thiazolyl. Beispiele substituierten Heterocyclyl-Reste sind Nitrobenzthiazolyl, Phenyl-tetrazolyl, Phenyl-oxadiazolyl,
25 Thienyl-oxadiazolyl, Furanyl-oxadiazolyl, Benzyl-oxadiazolyl, Phenyl-oxazolyl. Beispiele gesättigter Heterocyclyl-Reste sind Dioxolanyl, Dioxanyl, Dithiolanyl, Dithianyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholinyl,
30 4,4-Dioxothiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-Dimethylmorpholinyl, 2-Oxoimidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl, 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl und dergleichen.

Im Falle von R¹, R^{4a} und R⁹ können die Aryl-, Aroyl- und Heterocyclylreste zusätzlich noch durch Heterocyclylalkyl, Heterocyclylalkoxy, Heterocyclylalkoxyalkyl wie beispielsweise Piperidinoalkyl, Piperidino-

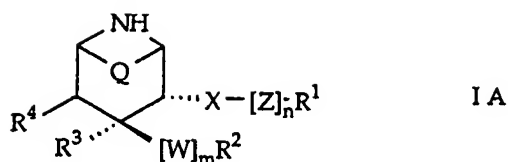
alkoxy, Piperidinoalkoxyalkyl, Morpholinoalkyl, Morpholinoalkoxy,
Morpholinoalkoxyalkyl, Piperazinoalkyl, Piperazinoalkoxy, Piperazino-
alkoxyalkyl oder N-Methylpiperazinoalkyl, N-Methylpiperazinoalkoxy,
N-Methylpiperazinoalkoxyalkyl, sowie Alkylaminoalkyl, Alkylamino-
5 alkoxy, Alkylamino-alkoxyalkyl, Mono- und Polyhydroxy-alkyl, -alkoxy,
-alkoxyalkyl und -alkoxyalkoxy, Carbamoylalkyloxy, nieder-Alkoxy,
Amino-nieder-alkoxy, Hydroxy-nieder-alkoxy oder durch den Rest -O-
CH₂CH(OH)CH₂NR^x substituiert sein, wobei NR^x einen mono- oder di-
nieder-Alkyl-amino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-
10 Methylpiperazinorest darstellt.

Beispiele für durch NR⁵R⁶ dargestellte 5- und 6-gliedrige hetero-
cyclische Ringe sind Pyrrolidiny, Piperidiny, Piperaziny,
Morpholiny, Thiomorpholiny, 2-Hydroxymethylpyrrolidiny, 3-
Hydroxypyrrolidiny, 3,4-Dihydroxypyrrolidiny, 4-Hydroxypiperidiny,
15 4-Oxopiperidiny, 3,5-Dimethylmorpholiny, 4,4-Dioxothiomorpholiny,
4-Oxothiomorpholiny, 2,6-Dimethylmorpholiny, 2-Oxo-imidazolidiny,
2-Oxo-oxazolidiny, 2-Oxo-pyrrolidiny, 2-Oxo-[1,3]oxaziny, 2-Oxo-
tetrahydro-pyrimidiny und dergleichen. Beispiele für durch CR⁷R⁸
dargestellte 3-7-gliedrige Ringe sind Cyclopenty, Cyclohexy,
20 Cyclohepty, 1,3-Dioxolany, 1,3-Dioxany, 1,3-Dithiolany und 1,3-
Dithiany.

Der Ausdruck Polyhydroxy-alkyl bezeichnet C₁-C₇ - Alkylreste, die mit
2-6 Hydroxy-Gruppen substituiert sein können, wie z.B. Glyceryl,
Arabityl, Sorbityl etc.

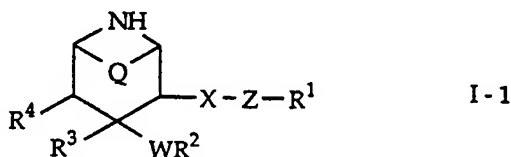
25 Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens zwei
asymmetrische Kohlenstoffatome und können deshalb in Form von
optisch reinen Diastereomeren, Diastereomeregemischen,
diastereomeren Racematen, Gemischen von diastereomeren
Racematen oder als Mesoverbindungen vorliegen. Die Erfindung
30 umfaßt alle diese Formen. Diastereomeregemische, diastereomere
Racemate oder Gemische von diastereomeren Racematen können nach
üblichen Methoden aufgetrennt werden, z.B. durch Säulenchromato-
graphie, Dünnschichtchromatographie, HPLC und dergleichen.

Bevorzugte erfindungsgemässe Verbindungen sind solche der
35 allgemeinen Formel



worin $R^1 - R^4$, Q, W, X und Z, n und m die oben angegebene Bedeutung haben.

5 Eine weitere, bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I sind Verbindungen der Formel



worin

R^1 Aryl oder Heterocyclyl;

10 R^2 Phenyl, Cyclohexyl, durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, Halo-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Cyano-nieder-alkyl, Carboxy-nieder-alkyl, nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxycarbonyloxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxycarbonyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylendioxy, oder durch einen Rest $L^1-T^1-L^2-T^2-L^3-T^3-L^4-T^4-L^5-U$ substituiertes Phenyl
15 oder Cyclohexyl; oder Naphthyl oder Acenaphthyl;

L^1, L^2, L^3, L^4 und L^5 unabhängig voneinander eine Bindung, C1-8-Alkylen, C2-8-Alkenylen oder C2-8-Alkinylen, oder abwesend sind;

T^1, T^2, T^3 und T^4 unabhängig voneinander

- 20 (a) eine Bindung darstellen oder abwesend sind, oder eine der Gruppen
(b) $-\text{CH}(\text{OH})-$
(c) $-\text{CH}(\text{OR}^6)-$
(d) $-\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^6)-$
(e) $-\text{CO}-$
(f) $-\text{CR}^7\text{R}^8-$
25 (g) $-\text{O}-$ oder $-\text{NR}^6-$,
(h) $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$

(i) $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$

(j) $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$

(k) $-\text{CONR}^6-$

(l) $-\text{NR}^6\text{CO}-$

5 (m) $-\text{O-CO}-$

(n) $-\text{CO-O}-$

(o) $-\text{O-CO-O}-$

(p) $-\text{O-CO-NR}^6-$

darstellen,

10 wobei die von (b), (d), (e) und (g)-(p) ausgehenden Bindungen zu einem C-Atom der benachbarten Gruppe führen und dieses C-Atom gesättigt ist, falls die Bindung von einem Heteroatom ausgeht, und wobei nicht mehr als zwei Gruppen (b)-(f), drei Gruppen (g)-(h) und eine Gruppe (i)-(p) anwesend sind;

15 R^3 Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy oder nieder-Alkenyloxy;

R^4 Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkenyl, nieder-Alkoxy, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-niederalkyl oder Benzyl ist;

20 R^5 und R^6 Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Acyl, oder gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom enthalten kann;

R^7 und R^8 gemeinsam mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen 3-7 - gliedrigen Ring bedeuten, der ein oder zwei Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten kann;

25 U Wasserstoff, nieder-Alkyl, Cycloalkyl, Cyano, Aryl oder Heterocyclyl;

Q Aethylen oder abwesend ist;

X Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHOR}^9-$, oder $-\text{OCO}-$ und R^9 Wasserstoff, nieder-Alkyl, Acyl oder Arylalkyl ist;

30 W abwesend ist; oder Sauerstoff oder Schwefel darstellen kann, wenn R^3 Wasserstoff ist;

Z nieder-Alkylen oder abwesend ist;

und pharmazeutisch anwendbare Salze davon;

mit Ausnahme der Verbindung 4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylenedioxybenzyloxy)piperidin und dessen Hydrochlorid.

5 Weiterhin sind Verbindungen der Formeln I und IA bevorzugt, in denen W abwesend ist, und solche, in denen Q abwesend ist. X ist vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder -CO-; Z ist vorzugsweise Methylen.

Bevorzugte Reste R¹ sind Phenyl, durch nieder-Alkyl, nieder-Alkenyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Halogen, Hydroxy, Hydroxy-
10 nieder-alkoxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy, nieder-Alkylsulfinyl, nieder-Alkylsulfonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxy, Cyclobutylmethoxy-nieder-alkyl, nieder-Alkylendioxy, Phenyl, Phenoxy, nieder-Alkoxy-carbonylphenyl, Hydroxy-nieder-alkylphenyl, 2,3-Dihydroxypropylaminocarbonylphenyl, Benzyloxy, Benzoyl, Pyridyl-
15 nieder-alkoxy-nieder-alkyl oder Nicotinoylamino-nieder-alkyl substituiertes Phenyl.

Weitere bevorzugte Reste R¹ sind Naphthyl, durch Hydroxy, Oxo, nieder-Alkoxy, nieder-Alkenyloxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy, Di-
20 nieder-Alkylamino, 2,3-Dihydroxypropoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy-nieder-alkoxy, 2,3-Dimethoxypropoxy, nieder-Alkoxy-carbonyl-nieder-alkoxy, Carbamoyl-nieder-alkoxy, Methoxybenzyloxy, Hydroxybenzyloxy, Phenäthyloxy, Methylenedioxybenzyloxy, Dioxolanyl-nieder-alkoxy, Cyclopropyl-nieder-alkoxy, Hydroxy-nieder-alkoxy, Carbamoyloxy-nieder-alkoxy, Pyridyl-carbamoyloxy-nieder-alkoxy,
25 Morpholino-nieder-alkoxy, 3-Morpholino-2-hydroxypropoxy, N-Methylpiperazino-N-nieder-alkoxy, Benzoyloxy-nieder-alkoxy oder Picolyloxy substituiertes Naphthyl; Tetrahydronaphthyl oder durch Methyl substituiertes Tetrahydronaphthyl, oder Indanyl.

Ebenfalls bevorzugte Reste R¹ sind Pyridyl, Benzimidazolyl, Di-
30 nieder-alkoxypyrimidinyl oder 2- und 5-Benzo[b]thienyl, 6- und 7-Chinolyl, 6- und 7-Isochinolyl, 6- und 7-Tetrahydrochinolyl, 6- und 7-Tetrahydroisochinolyl, 6-Chinoxaliny, 6- und 7-Chinazolinyl, sowie durch Hydroxy, Oxo, nieder-Alkoxy, nieder-Alkenyloxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy, Di-nieder-Alkylamino, 2,3-Dihydroxypropoxy, 2,3-

5 Dihydroxypropoxy-nieder-alkoxy, 2,3-Dimethoxypropoxy, nieder-Alkoxy-carbonyl-nieder-alkoxy, Carbamoyl-nieder-alkoxy, Methoxybenzyloxy, Hydroxybenzyloxy, Phenäthyloxy, Methylendioxybenzyloxy, Dioxolanyl-nieder-alkoxy, Cyclopropyl-nieder-alkoxy, Hydroxy-nieder-alkoxy, Carbamoyloxy-nieder-alkoxy, Pyridyl-carbamoyloxy-nieder-alkoxy, Morpholino-nieder-alkoxy, 3-Morpholino-2-hydroxypropoxy, N-Methylpiperazino-N-nieder-alkoxy, Benzoyloxy-nieder-alkoxy oder Picolyloxy substituiertes 6- und 7-Chinolyl, 6- und 7-Isochinolyl, 6- und 7-Tetrahydrochinolyl, 6- und 7-Tetrahydroisochinolyl, 6-Chinoxalinyln
10 oder 6- und 7-Chinazolinyl.

Bevorzugte Reste R^2 sind Phenyl, durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, Halo-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Cyano-nieder-alkyl, Carboxy-nieder-alkyl, nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-carbonyloxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-carbonyl, nieder-Alkoxy oder nieder-Alkylendioxy substituiertes Phenyl.
15

Ebenfalls bevorzugte Reste R^2 sind durch einen Rest

L^1 - T^1 - L^2 - T^2 - L^3 - T^3 - L^4 - T^4 - L^5 -U substituiertes Phenyl, wobei L^1 und L^2 vorzugsweise abwesend oder C_{1-8} -Alkylen sind und L^3 abwesend ist
20 und U Wasserstoff, nieder-Alkyl, Cyclo-niederalkyl, Phenyl, durch nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, nieder-Alkylsulfinyl, nieder-Alkylendioxy, Halogen, Benzoyl-nieder-alkyl, Halogen-niederalkyl, nieder-Alkanoyloxy oder Hydroxy substituiertes Phenyl; oder Naphthyl; oder Pyridyl, Thienyl, Pyrazinyl, Triazolyl, Imidazolyl, Phenyl-oxadiazolyl, Thienyl-oxadiazolyl, Furyl-oxadiazolyl, Phenyl-oxazolyl, Benzthiazolyl, Furyl, Pyrimidinyl, Nitrobenzthiazolyl
25 Phenyltetrazolyl oder Morpholinyl darstellt.

Bei den Gruppen T^1 - T^4 sind die Bedeutungen (a)-(c), (e)-(h), (m) und (n) bevorzugt.

30 Beispiele besonders bevorzugter Reste R^2 sind Phenyl oder durch

2-Benzothiazolyl-thio-nieder-alkyl,
2-Benzoyloxy-3-methoxypropoxy,
2-Benzoyloxy-3-methoxypropoxy,
2,3-Dihydroxypropoxy,

- 2-Hydroxy-3-benzylamino-propoxy,
2-Hydroxy-3-phenoxypropoxy,
2-Hydroxy-3-phenylthiopropoxy,
2-Methoxy-3-phenoxypropoxy,
5 2-Methoxy-3-benzyloxypropoxy,
2-Methyl-3-fluor-phenylbutyryloxy-nieder-alkoxy,
2-nieder-Alkenyloxy-4-phenylbutyl,
3,4,5-Trimethoxyphenyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
6-Nitro-2-benzothiazolyl-thio-nieder-alkyl,
10 Benzamido-nieder-alkoxy,
Benzamido-nieder-alkyl,
Benzoyl-nieder-alkoxy und Ketale davon,
Benzoyl-nieder-alkyl und Ketale davon,
Benzoyl-nieder-alkyl-aminocarbonyl-nieder-alkyl,
15 Benzoylniederalkoxycarbonyl-nieder-alkyl,
Benzoyl-nieder-alkylaminocarbonyl,
Benzoyloxy,
Benzoyloxy-nieder-alkyl-benzoyloxy-nieder-alkoxy,
Benzoyloxy-nieder-alkoxy,
20 Benzoyloxy-nieder-alkyl,
Benzthiazolylhio-nieder-alkoxy,
Benzthiazolylthio-nieder-alkyl,
Benzylcarbamoyl-nieder-alkoxy,
Benzyloxy-nieder alkylcarbonyloxy-nieder-alkyl,
25 Benzyloxy-nieder-alkoxy,
Benzylthio-nieder-alkoxy,
Carbamoyloxy-nieder-alkoxy,
Carbamoyloxy-nieder-alkyl,
Carboxy-nieder-alkoxy,
30 Carboxy-nieder-alkyl,
Cyano,
Cyano-nieder-alkoxy,
Cyano-nieder-alkyl,
Cyanophenyl-nieder-alkoxy,
35 Cyclohexylcarbonyloxy-nieder-alkyl,
Cyclopropylcarbonyloxy-nieder-alkyl,
Cyclopropyloxy-benzyloxy-nieder-alkoxy,
Dioxolanyl-nieder-alkoxy,

- Furyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
Furoyloxy-nieder-alkoxy,
Halo-phenoxy-nieder-alkyl,
Halobenzoyl-nieder-alkoxy,
5 Halobenzoyloxy-nieder-alkyl,
Halobenzoyloxy-nieder-alkoxy,
Halobenzoyloxy-nieder-alkoxy,
Halogen,
Halogen-nieder-alkyl,
10 Halophenoxy,
Halophenyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
Hydroxy,
Hydroxy-benzoyloxy-nieder-alkyl,
Hydroxy-benzoyloxy-nieder-alkoxy,
15 Hydroxy-nieder-alkoxy,
Hydroxy-nieder-alkyl,
Imidazolylcarbonyloxy-nieder-alkyl,
Methoxybenzoyl-nieder-alkyl,
Methoxybenzyl-oxy-nieder-alkoxy,
20 Methylendioxybenzoyl-nieder-alkoxy,
Morpholino-nieder-alkoxy,
Morpholinocarbonyloxy-nieder-alkoxy,
Morpholinocarbonyloxy-nieder-alkyl,
N-Methylaminophenyl-carbonyloxy-nieder-alkyl,
25 N-Methyl-benzylamino-nieder-alkoxy,
N-Methylpyrrolylcarbonyloxy-nieder-alkoxy,
N-nieder-Alkylbenzamido-nieder-alkyl,
Naphthyl-nieder-alkoxy,
Nicotinoyloxy-nieder-alkoxy,
30 Nicotinoyloxy-nieder-alkyl,
nieder-Alkanoylbenzoyloxy-nieder-alkyl,
nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkoxy
nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkyl,
nieder-Alkenyl-benzoyloxy-nieder-alkoxy,
35 nieder-Alkenyloxy,
nieder-Alkenyloxy-benzoyloxy-nieder-alkoxy,
nieder-Alkoxy,
nieder-Alkoxy-benzoyloxy-nieder-alkyl,

nieder-Alkoxy-carbonyl,
nieder-Alkoxy-nieder-alkyl,
nieder-Alkoxybenzoylamino-nieder-alkyl,
nieder-Alkoxybenzylcarbonyloxy-nieder-alkyl,
5 nieder-Alkoxy-benzyloxy-nieder-alkoxy,
nieder-Alkoxy-benzylthio-nieder-alkoxy,
nieder-Alkoxycarbonyl,
nieder-Alkoxycarbonyl-nieder-alkoxy,
nieder-Alkoxycarbonyl-nieder-alkyl,
10 nieder-Alkoxyphenyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
nieder-Alkyl,
nieder-Alkylbenzyloxy-nieder-alkoxy,
nieder-Alkylendioxy,
nieder-Alkylendioxybenzyloxy-nieder-alkoxy,
15 nieder-Alkylsulfonylbenzoyl-nieder-alkoxy,
nieder-Alkylthiobenzoyloxy-nieder-alkoxy,
nieder Alkylthio-benzyloxy-nieder-alkoxy,
Benzoyloxybenzyl-nieder-alkoxy,
Hydroxybenzyl-nieder-alkoxy,
20 nieder-Alkoxybenzyl-nieder-alkoxy,
nieder-Alkoxybenzylcarbonyloxy-alkoxy,
Phenoxy-benzyloxy-nieder-alkoxy,
Phenoxycarbonyl-nieder-alkyl,
Phenoxy-nieder-alkenyloxy,
25 Phenoxy-nieder-alkinyloxy,
Phenyl-nieder-alkanoylamino-nieder-alkyl,
Phenyl-nieder-alkenyloxy,
Phenyl-nieder-alkoxy,
Phenoxy-nieder-alkyl,
30 Phenyl-nieder-alkylaminocarbonyl,
Phenoxy-nieder-alkylcarbonyl-nieder-alkoxy,
Phenyl-nieder-alkylaminocarbonyl-nieder-alkyl,
Phenylaminocarbonyloxy-nieder-alkoxy,
Phenylaminocarbonyloxy-nieder-alkyl,
35 Phenyl-hydroxy-nieder-alkyl,
Phenyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy
Phenyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
Phenyl-oxadiazolyl-nieder-alkyl,

- Phenyl-oxazolyl-nieder-alkoxy,
Phenylloxy-nieder-alkoxy,
Phenylsulfamoyl-nieder-alkyl,
Phenylsulfinyl-nieder-alkyl,
5 Phenylsulfonyl-nieder-alkoxy,
Phenylsulfonyl-nieder-alkyl,
Phenyltetrazolyl-thio-nieder-alkyl,
Phenylthio-nieder-alkoxy,
Phenylthio-nieder-alkyl,
10 Pyrazinylcarbonyloxy-nieder-alkyl,
Pyridylaminocarbonyloxy-nieder-alkoxy
Pyridylaminocarbonyloxy-nieder-alkyl,
Pyridylcarbamoyloxy,
Pyridyl-nieder-alkoxy-nieder-alkoxy,
15 Pyridyl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
Pyridyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
Pyridylthio-nieder-alkyl,
Pyrimidinyloxy-nieder-alkoxy,
Pyrimidinythio-nieder-alkyl,
20 Thenoyloxy-nieder-alkoxy,
Thenoyloxy-nieder-alkyl,
Thienyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
Triazolyl-nieder-alkoxy,
Trifluormethylbenzyloxy-nieder-alkoxy, oder
25 Trifluormethyl-substituiertes Phenyl.

Bevorzugte Reste R⁴ sind

- 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-nieder-alkyl,
4-Hydroxy-piperidin-1-yl-nieder-alkoxy,
4-Hydroxy-piperidin-1-yl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
30 4-Methyl-piperazin-1-yl-nieder-alkoxy,
4-Methyl-piperazin-1-yl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
4-Methyl-piperazin-1-yl-nieder-alkyl-carbamoyloxy-nieder-alkyl,
1,2,4-Triazolyl-nieder-alkyl,
Amino,
35 Amino-nieder-alkyl,
Amino-nieder-alkyl-amino

Amino-nieder-alkyl-amino-nieder-alkyl,
Amino-nieder-alkoxy
Amino-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
Aminocarbonyloxy-nieder-alkyl,
5 Benzyloxy oder durch nieder-Alkyl, nieder-Alkenyl, nieder-Alkoxy,
Trifluormethoxy, nieder-Alkylthio, Hydroxy oder Halogen substituiertes
Benzyloxy,
Benzyloxy-nieder-alkyl oder durch nieder-Alkyl, nieder-Alkenyl,
nieder-Alkoxy oder Halogen substituiertes Benzyloxy-nieder-alkyl,,
10 Carbamoyloxy-nieder-alkyl,
Cyano-nieder-alkyl,
Di-nieder-Alkyl-amino,
Di-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkyl,
Di-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkyl-(N-nieder-alkyl)-amino-nieder-
15 alkyl,
Di-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkyl-amino
Di-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkyl-amino-nieder-alkyl,
Di-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkoxy
Di-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
20 Dihydroxy-nieder-alkoxy,
Dihydroxy-nieder-alkoxy-nieder-alkyl
Dihydroxy-nieder-alkyl-amino,
Dihydroxy-nieder-alkyl-amino-nieder-alkyl
Guanidinylnieder-alkoxy-nieder-alkyl,
25 Guanidinylnieder-alkyl,
Hydroxy,
Hydroxy-nieder-alkyl,
Sulfooxy-nieder-alkyl,
Hydroxy-nieder-alkoxy,
30 Hydroxy-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
Morpholin-4-yl-nieder-alkoxy,
Morpholin-4-yl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
Morpholin-4-yl-nieder-alkyl-carbamoyloxy-nieder-alkyl,
Naphthyl-alkoxy oder durch nieder-Alkoxy substituiertes Naphthyl-
35 alkoxy,
nieder-Alkoxy,
nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy
nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,

- nieder-Alkoxy-nieder-alkyl,
nieder-Alkyl,
nieder-Alkylsulfonylamino-nieder-alkyl,
Phenoxy-nieder-alkyl oder durch nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy
5 substituiertes Phenoxy-nieder-alkyl
Phenyl-thio-nieder-alkyl oder durch nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy
substituiertes Phenyl-thio-nieder-alkyl
Piperazin-4-yl-nieder-alkoxy,
Piperazin-4-yl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
10 Piperidin-1-yl-nieder-alkyl-carbamoyloxy-nieder-alkyl,
Piperidin-4-yl-nieder-alkoxy,
Piperidin-4-yl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
Pyridyl-nieder-alkoxy,
Pyridyl-nieder-alkoxy-alkyl,
15 Pyridylthio-nieder-alkyl,
Pyrimidinyloxy-nieder-alkyl oder durch nieder-Alkoxy substituiertes
Pyrimidinyloxy-nieder-alkyl
Tetrazolyl-nieder-alkyl,
Trifluormethylsulfonylamino-nieder-alkyl, und
20 Wasserstoff.

- Weitere bevorzugte Gruppen von Verbindungen der Formel I sind
solche, in denen R^2 Cyclohexyl oder Benzoyloxymethylcyclohexyl ist;
solche, in denen R^2 Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Acenaphthyl
ist; solche, in denen R^2 Pyridyl oder Oxypyridyl, oder durch 3-H-2-
25 Thioxo-benzthiazolyl, nieder-Alkoxyphenyl-nieder-alkoxy-nieder-
alkoxy, Phenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkoxy, Phenyl-nieder-alkyl,
Cyclohexyl-nieder-alkoxy, Phenoxy-nieder-alkyl oder Phenyl-nieder-
alkoxy-nieder-alkyl substituiertes Pyridyl oder Oxypyridyl, oder durch
solche, in denen R^2 Pyrimidinyl oder durch Benzodioxanyl-nieder-
30 alkoxy, Biphenylyloxy, Biphenyl-yl-nieder-alkoxy, Cyclohexyl-nieder-
alkoxy, Cyclohexyloxy-nieder-alkoxy, Halophenyl-nieder-alkoxy,
Halophenyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy, Indanyl-nieder-alkoxy,
Naphthyl-nieder-alkoxy, Phenyl-nieder-alkyl, N-nieder-Alkyl-phenyl-
nieder-alkoxy-nieder-alkylamino, N-nieder-Alkyl-phenyl-nieder-
35 alkylamino, nieder-Alkythio, nieder-Alkoxy, nieder-Alkoxyphenyl-
nieder-alkoxy-nieder-alkoxy, nieder-Alkoxyphenyl-nieder-alkylamino,
nieder-Alkylphenyl-nieder-alkylamino, Halophenyl-nieder-alkylamino,

Halophenoxy-nieder-alkoxy, nieder-Alkylpyridyl-nieder-alkoxy, Phenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkoxy, Phenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkylthio, Phenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkylamino, Phenoxy-phenyl-nieder-alkoxy, Phenoxy-phenoxy, Phenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkoxy, Phenylthio-nieder-alkoxy, Phenyl-oxazolyl-nieder-alkoxy, Phenyl-nieder-alkinyloxy, Phenyl-nieder-alkenyloxy, Phenyl-nieder-alkylamino, Phenyl-pyridyl-nieder-alkoxy oder Phenylpyridyl-nieder-alkylaminosubstituiertes Pyrimidinyl ist und schliesslich solche, in denen R² Halobenzoyloxy-nieder-alkyl-triazolyl, Phenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl-triazolyl oder Phenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkoxy-nieder-alkyl-triazolyl ist.

Ganz besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen:

- 4-[2-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthyl]-morpholin
- (R)-3-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-propan-1,2-diol
- (S)-3-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-propan-1,2-diol
- (R)-3-[2-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthoxy]-propan-1,2-diol
- (S)-3-[2-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthoxy]-propan-1,2-diol
- 1-[2-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthyl]-4-methyl-piperazin
- 1-[(3R,4S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthanon
- (3R,4S,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-ol
- 3R,4R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[7-[(R)-2,3-dihydroxy-propoxymethyl]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin

- (3R,4R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[7-[(S)-2,3-dihydroxy-propoxymethyl]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin
- (3R,4R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[6-[(R)-2,3-dihydroxy-propoxymethyl]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin
- 5 (3R,4R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[6-[(S)-2,3-dihydroxy-propoxymethyl]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin
- 4-[(3R,4S,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-butan-1-ol
- 3-[(3R,4S,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-propan-1-ol
- 10 1-{2-[(3R,4R,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-äthyl}-4-methyl-piperazin
- 4-[2-(3R,4R,5S)-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-äthyl]-morpholin
- 15 (3R,4S,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-methoxy-benzoyloxy)-piperidin-5-ol
- (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-methoxy-benzoyloxy)-piperidin
- (3S,4R,5R)-4-[2-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethoxy]-äthyl]-morpholin
- 20 (3S,4R,5R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin
- [3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-carbaminsäure (3S,4R,5R)-4-[4-(3-benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethylester
- 25 (3S,4R,5R)-4-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethysulfanyl]-pyridin
- 2-(4-Cyclohexyl-butoxy)-5-[(3R,4R)-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin

- (3'R,4'R)-6-(3-Cyclohexyl-propoxy)-3'-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin
- (3S,4R,5R)-[4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-yl]-methanol
- 5 (3S,4R,5R)-N-[4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethyl]-N,N',N'-trimethyl-äthan-1,2-diamin
- (3S,4R,5R)-[4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethyl]-diäthyl-amin
- 10 1-[(3R,4S,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-5-(2-morpholin-4-yl-äthoxymethyl)-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthanon
- (3R,4R)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin
- (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3,4,5-trimethoxy-benzylloxy)-piperidin
- 15 (3R,4R,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-piperidin
- (3R,4R)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzylloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin
- 20 2-(7-[(3R,4R)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-ylmethoxy)-äthanol
- 7-[(3R,4R)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-ylmethyl)-dimethyl-amin
- (3R,4R)-3-(4-Benzylloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin
- 25 (3'R,4'R)-3'-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-6-[3-(2-methoxybenzylloxy)-propoxy]-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin
- (3R,4R)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzylloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin

(3S,4R,5R)-1-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethyl]-imidazolidin-2-on

(3R,4R)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-7-ylmethoxy)-piperidin

5 (3R,4R)-3-(Isochinolin-7-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin und

(3R,4R)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy)-piperidin,

10 1-[2-[7-[(3R,4R)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthyl]-4-methyl-piperazin,

1-[2-[7-[(3R,4S,5S)-5-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthyl]-4-methyl-piperazin,

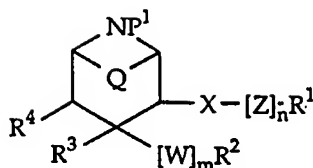
(3R,4S,5S)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-5-ol,

15 (3R,4R,5S)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-5-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-piperidin, und

(3'S,4'S)-3'-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[1,4']bipyridin-2-on.

20 Der Ausdruck "pharmazeutisch verwendbare Salze" umfasst Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure
25 und dergleichen.

Die Verbindungen der Formel I können erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man aus einer Verbindung der Formel II



II

in der P¹ eine Schutzgruppe darstellt und die übrigen Symbole die
Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und in R¹, R² und R⁴
gegebenenfalls enthaltene Hydroxygruppen in geschützter Form
5 vorliegen können,

die Schutzgruppe(n) abspaltet, gewünschtenfalls in der so erhaltenen
Verbindung der Formel I reaktionsfähige Gruppe funktionell
abwandelt und/oder die Verbindung der Formel I in ein
pharmazeutisch anwendbares Salz überführt, wobei die Herstellung
10 des 4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylenedioxy-benzyloxy)piperidin und
dessen Hydrochlorid ausgeschlossen ist.

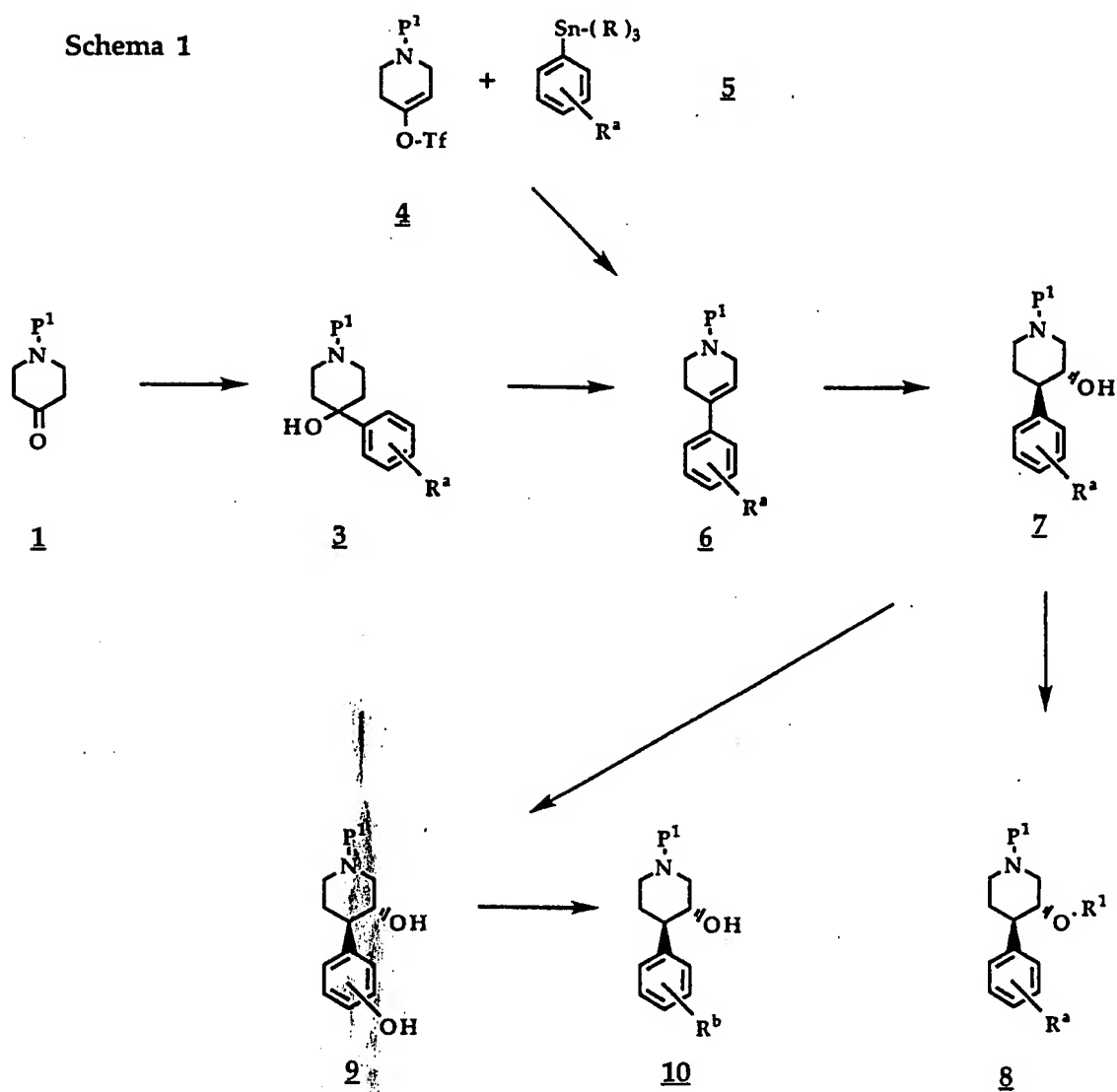
Die Abspaltung einer Schutzgruppe P¹ und gegebenenfalls
anwesender Hydroxyschutzgruppen kann in an sich bekannter Weise
vorgenommen werden. Beispiele von Schutzgruppen P¹ sind übliche
15 Aminoschutzgruppen wie tert-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl,
Vinyloxycarbonyl, Alkylsilylalkyloxycarbonyl wie 2-(Trimethylsilyl)-
äthoxycarbonyl, und Trichloräthoxycarbonyl. Beispiele von
Hydroxyschutzgruppen sind Ätherschutzgruppen wie Tetrahydro-
pyranyl, Allyl, 2-(Trimethylsilyl)äthoxymethyl, Trityl, tert-Butyl-
20 dimethylsilyl oder Esterschutzgruppen wie Acetyl.

Die Abspaltung dieser Schutzgruppen erfolgt durch saure oder
basische Hydrolyse, durch Hydrogenolyse, durch reduktive Methoden
oder mittels Lewis-Säuren. Für die saure Hydrolyse verwendet man
vorteilhafterweise eine Lösung einer Mineralsäure, wie
25 Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure,
Phosphorsäure und dergleichen, in einem inerten Lösungsmittel oder
Lösungsmittelgemisch. Geeignete Lösungsmittel sind Alkohole, wie
Methanol oder Äthanol, Äther, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan,
chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenechlorid, und dergleichen.
30 Für die basische Hydrolyse können Alkalimetallhydroxide und
-carbonate, wie Kalium- oder Natriumhydroxid oder Kalium- oder
Natriumcarbonat, organische Amine, wie Piperidin, und dergleichen

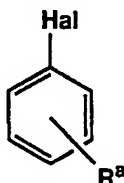
verwendet werden. Inerte organische Lösungsmittel, wie sie oben für die saure Hydrolyse genannt sind, können als Lösungsvermittler eingesetzt werden. Die Reaktionstemperatur kann für die saure und basische Hydrolyse in einem Bereich von 0°C bis Rückflußtemperatur variiert werden, wobei man vorzugsweise zwischen etwa 0°C und der Raumtemperatur arbeitet. Der tert-Butoxycarbonylrest wird zweckmäßigerweise mit Salzsäure, mit Chlorwasserstoff, mit Trifluoressigsäure oder Ameisensäure in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels abgespalten. Der tert-Butoxycarbonylrest kann weiterhin mittels wasserfreiem Zinkbromid in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, vorzugsweise Methylenchlorid, abgespalten werden. Die Abspaltung der Trichloräthoxycarbonylgruppe kann vorteilhafterweise reduktiv mit Zink in Eisessig erfolgen. Die Reaktionstemperatur kann in einem Bereich von 0° C bis 40° C liegen, wobei man vorzugsweise bei Raumtemperatur arbeitet. Die Abspaltung des 2-(Trimethylsilyl)äthoxycarbonylrestes kann mittels Fluoridionen in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, wie Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, vorzugsweise mittels Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran, bei Temperaturen von etwa 0°C bis etwa Raumtemperatur erfolgen.

Die Verbindungen der Formel II sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung. Ihre Herstellung ist nachstehend in den Schemata 1 - 15 und in den Beispielen näher beschrieben.

Schema 1



Gemäss Schema 1 können Verbindungen der allgemeinen Formel 3 erhalten werden, indem in an sich bekannter Weise Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit metallorganischen Derivaten, vorzugsweise Lithium- oder Magnesiumderivaten, hergestellt aus
5 Verbindungen der allgemeinen Formel 2, umgesetzt werden,



2

wobei R^a Wasserstoff oder einen Substituenten darstellt, der unter den Reaktionsbedingungen inert ist oder in dem reaktionsfähige Gruppen in geschützter Form vorliegen. Vorzugsweise geht man von
10 Verbindungen 2 aus, in denen R^a Halogen, nieder-Alkoxy oder Benzyloxy darstellt und benutzt diese Substituenten für den Aufbau eines anderen erwünschten Substituenten in einer geeigneten, späteren Stufe der Reaktionssequenz.

15 Die Umsetzung mit einer solchen metallorganischen Verbindung erfolgt nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inertem Lösungsmittel, wie einem Äther, bei einer Temperatur zwischen etwa -78° C und 75° C. Daraus können in Gegenwart einer Säure oder anderer wasserabspaltender
20 Reagenzien, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, in einem organischen Lösungsmittel die Verbindungen der allgemeinen Formel 6 erhalten werden. Als Säuren kommen z.B. Salzsäure, Trifluoressig oder p-Toluolsulfonsäure zur Anwendung, als wasserabspaltendes Reagenz kann z.B. Phosphoroxyltrichlorid in Pyridin eingesetzt werden.
25 Die Reaktionstemperatur liegt zwischen 0 - 120° C, als Lösungsmittel können z.B. Toluol, Dimethylformamid oder Alkohole eingesetzt werden.

Ebenfalls zu Verbindungen der allgemeinen Formel 6 gelangt man direkt, ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel
30 4, in der Tf eine aktivierende Gruppe, wie Trifluormethylsulfonyl (Triflat) ist, durch Umsetzung mit einer metallorganischen

Verbindung, speziell einem Zinnderivat der allgemeinen Formel 5, worin R nieder-Alkyl, z.B. Butyl ist oder einem entsprechendem Arylborsäurederivat unter Verwendung eines geeigneten Katalysators wie z.B. tetrakis-Triphenylphosphinpalladium in einem inerten
5 Lösungsmittel, wie Dioxan, Dimethoxyäthan oder Dimethylformamid, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 150 °C.

Verbindungen der allgemeinen Formel 7 können durch Hydroborierung und anschließende basische oxidative Aufarbeitung von Verbindungen der allgemeinen Formel 6 erhalten werden. Die Hydro-
10 borierung kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen, beispielsweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie einem Äther, z.B. 1,2-Dimethoxyäthan, bei einer Temperatur zwischen etwa 0° C und 70° C, und mit einem Diboran enthaltenden oder freisetzenden Reagenz, wie z.B. Boran in
15 Tetrahydrofuran oder eine Mischung von Natriumborhydrid und Bortrifluoridätherat. Die intermediär gebildeten Carboborane können mittels Umsetzung mit Basen, z.B. Kaliumhydroxid, und einem Oxidationsmittel, z.B. Wasserstoffperoxid, bei einer Temperatur zwischen etwa Raumtemperatur und 120° C, in die sekundären
20 Alkohole der allgemeinen Formel 7 übergeführt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel 8 worin R^a Halogen, Cyano, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy oder nieder-Alkylendioxy ist, können aus 7 durch Alkylierung mit einer den Rest R¹ abgebenden Verbindung erhalten
25 werden. Die Alkylierung des sekundären Alkohols erfolgt nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie einem Äther, z.B. Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyäthan, oder Dimethylformamid, mit Hilfe einer alkoholatbildenden Base, z.B. Natriumhydrid, bei einer
30 Temperatur zwischen etwa 0° C und 40° C und unter Verwendung eines Halogenids, vorzugsweise Chlorids oder Bromids, oder eines Sulfonsäureesters, z.B. eines Mesylats oder Tosylats als R¹ abgebende Verbindung. Verbindungen der allgemeinen Formel 7, worin R^a nieder-Alkoxy ist, können durch eine Alkyl-Aryl-Ätherspaltung in
35 Verbindungen der allgemeinen Formel 9 übergeführt werden. Die Ätherspaltung erfolgt nach an sich bekannten Methoden, indem,

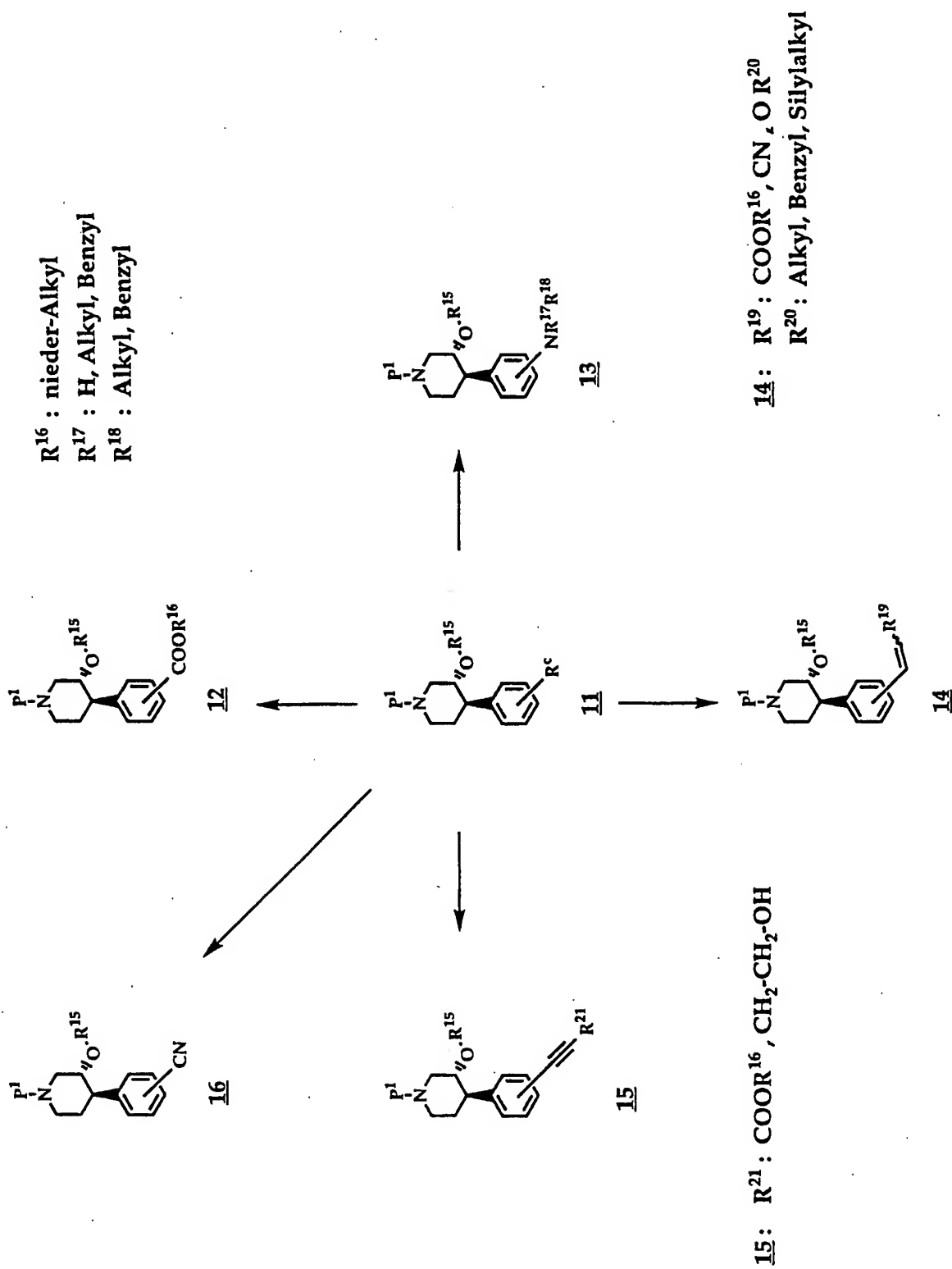
vorzugsweise ausgehend von Verbindungen, worin R^a die Bedeutung Methoxy hat, der Alkyl-Aryl-Äther mit Mineralsäuren, wie Bromwasserstoffsäure oder Jodwasserstoffsäure, oder vorzugsweise mit Lewis-Säuren, wie Bortrichlorid oder Bortribromid, in einem unter
5 den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff, bei einer Temperatur zwischen etwa -10°C und Raumtemperatur umgesetzt wird.

Verbindungen der allgemeinen Formel 9 können als Ausgangs-
substanzen zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen
10 Formel 10 dienen, worin R^b ein Rest $-T^1 - L^2 - T^2 - L^3 - T^3 - L^4 - T^4 - U$, T^1 Sauerstoff, (m), (o) oder (p) ist und die weiteren Substituenten $L^{2,3,4}$, $T^{2,3,4}$ und U die eingangs erwähnten Bedeutungen haben können. Die Anknüpfung des Restes $-L^2 - T^2 - L^3 - T^3 - L^4 - T^4 - U$ kann selektiv durch
15 Umsetzung mit einem eine geeignete Abgangsgruppe tragenden Derivat des einzuführenden Restes erfolgen, wobei der gewünschte Rest auch stufenweise aufgebaut werden kann. Die selektive Verknüpfung mit dem phenolischen Alkohol erfolgt nach an sich bekannten Methoden der Alkylierung bzw. Acylierung in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat. Als Alkylierungsmittel kommen Chloride,
20 Bromide, Jodide, Tosylate oder Mesylate in Frage. Die Reaktion erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie z.B. einem Äther, wie Tetrahydrofuran, einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie z.B. Toluol, Pyridin, Aceton oder Methyläthylketon, bei einer Temperatur zwischen etwa 0°C und 100°C .
25 Geeignete Acylierungsmittel sind aktivierte Derivate, wie gegebenenfalls aktivierte Ester, Säurehalogenide, Säureanhydride oder gemischte Säureanhydride. Die Reaktion erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie z.B. einem Äther, wie Tetrahydrofuran, einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie z.B.
30 Toluol, einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, und dergleichen bei einer Temperatur zwischen etwa 0°C und 50°C .

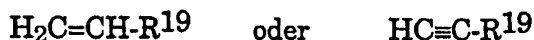
In dem einzuführenden Rest neben der Abgangsgruppe
enthaltene(n) reaktive Gruppen, wie Keto- oder Hydroxygruppen, liegen
35 dabei in geeigneter Weise geschützter Form vor, z.B. in Form von Acetalen, Estern, Carbamaten, Silylderivaten und dergleichen. Nach

Abspaltung dieser Schutzgruppen kann ein stufenweiser Aufbau des Restes -T¹- L² - T² - L³ - T³ - L⁴ - T⁴ - U fortgesetzt werden. Die im Piperidinring der so erhaltenen Verbindungen enthaltene Hydroxygruppe kann wie oben für die Umsetzung von 7 zu 8 beschrieben, alkyliert werden.

Schema 2

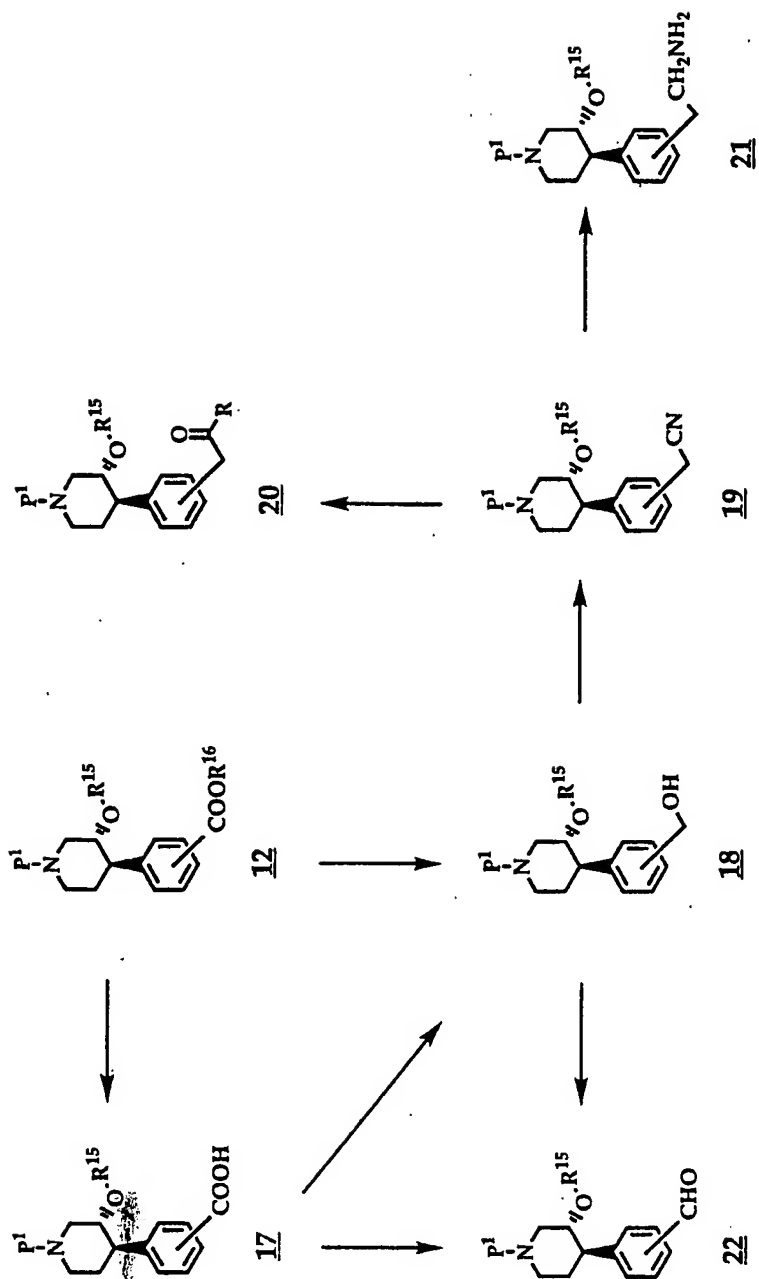


Gemäss Schema 2 können ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel 11, worin R^c Chlor, Brom, Jod sowie Hydroxy in Form eines aktivierten Derivates, wie z.B. des Triflates, und R¹⁵ Wasserstoff oder ein unter den Reaktionsbedingungen inerte Rest R¹ ist, Verbindungen der Formeln 12-16 hergestellt werden, indem in an sich bekannter Weise Palladium-katalysierte Kopplungen mit Kohlenmonoxid, Cyaniden, Aminen oder Verbindungen der allgemeinen Formeln

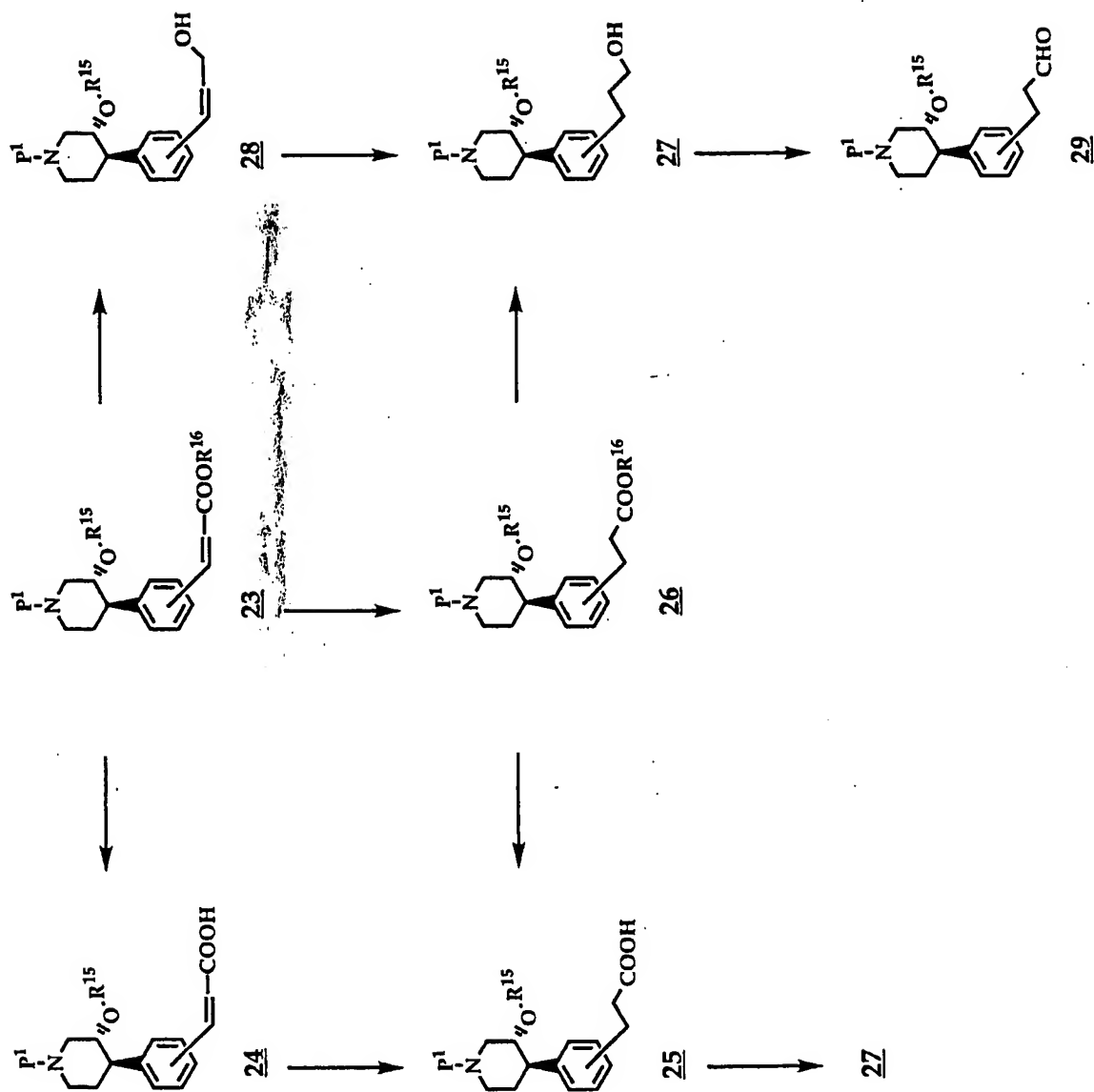


10 wobei R¹⁹ -COOR¹⁶, -CN oder -OR²⁰ ist, durchgeführt werden. Als Palladium-Katalysatoren können dabei in situ hergestellte Komplexe von z.B. PdCl₂(CH₃CN)₂ oder Pd(OAc)₂ mit 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen, 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan oder Tri(o-tolyl)phosphin verwendet
15 werden. In den so erhaltenen Verbindungen können die Reste -HC=CH-R¹⁹ oder -C≡C-R¹⁹ für einen weiteren stufenweisen Aufbau eines Substituenten L¹ - T¹ - L² - T² - L³ - T³ - L⁴ - T⁴ - U derivatisiert werden. Eine C≡C - Dreifachbindung kann in eine Doppelbindung, und letztere in eine Einfachbindung überführt werden. Eine Cyanogruppe
20 kann in ein Amid, einen Aldehyd, eine Säure, einen Ester oder ein Amin übergeführt werden. Verbindungen der Formel 13 mit R^{17,18} = Benzyl können debenzyliert und die dabei gebildete sek. bzw. prim. Aminogruppe kann ebenfalls für eine weitere Derivatisierung benutzt werden. Alle diese Umwandlungen oder Derivatisierungen, die nicht-
25 limitierend in den Schemata 3-9 dargestellt sind, können nach an sich bekannten Methoden vorgenommen werden.

Schema 3



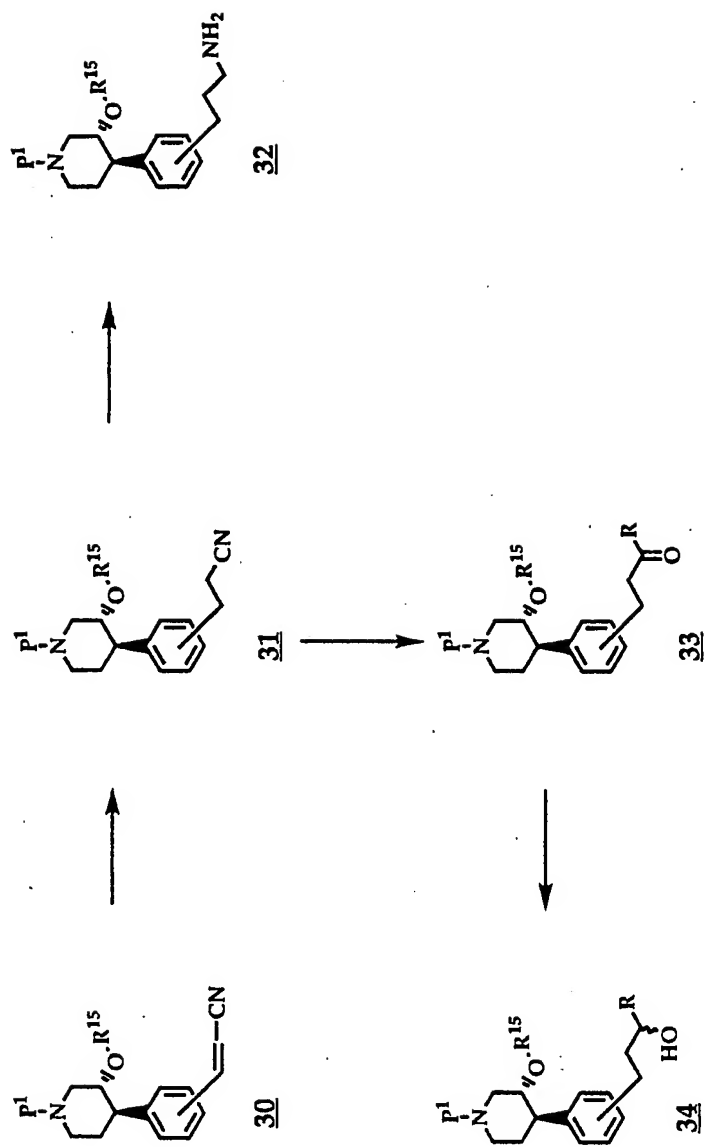
Gemäß Schema 3 können aus Verbindungen der allgemeinen Formel 12, erhalten durch Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel 11 mit Kohlenmonoxid mittels Palladiumkatalyse, Verbindungen der allgemeinen Formeln 17-22 erhalten werden.



Schema 4

Gemäß Schema 4 können aus Verbindungen der allgemeinen Formel 23, erhalten durch Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel 11 mit Acrylsäureestern mittels Palladiumkatalyse, Verbindungen der allgemeinen Formeln 24-29 erhalten werden.

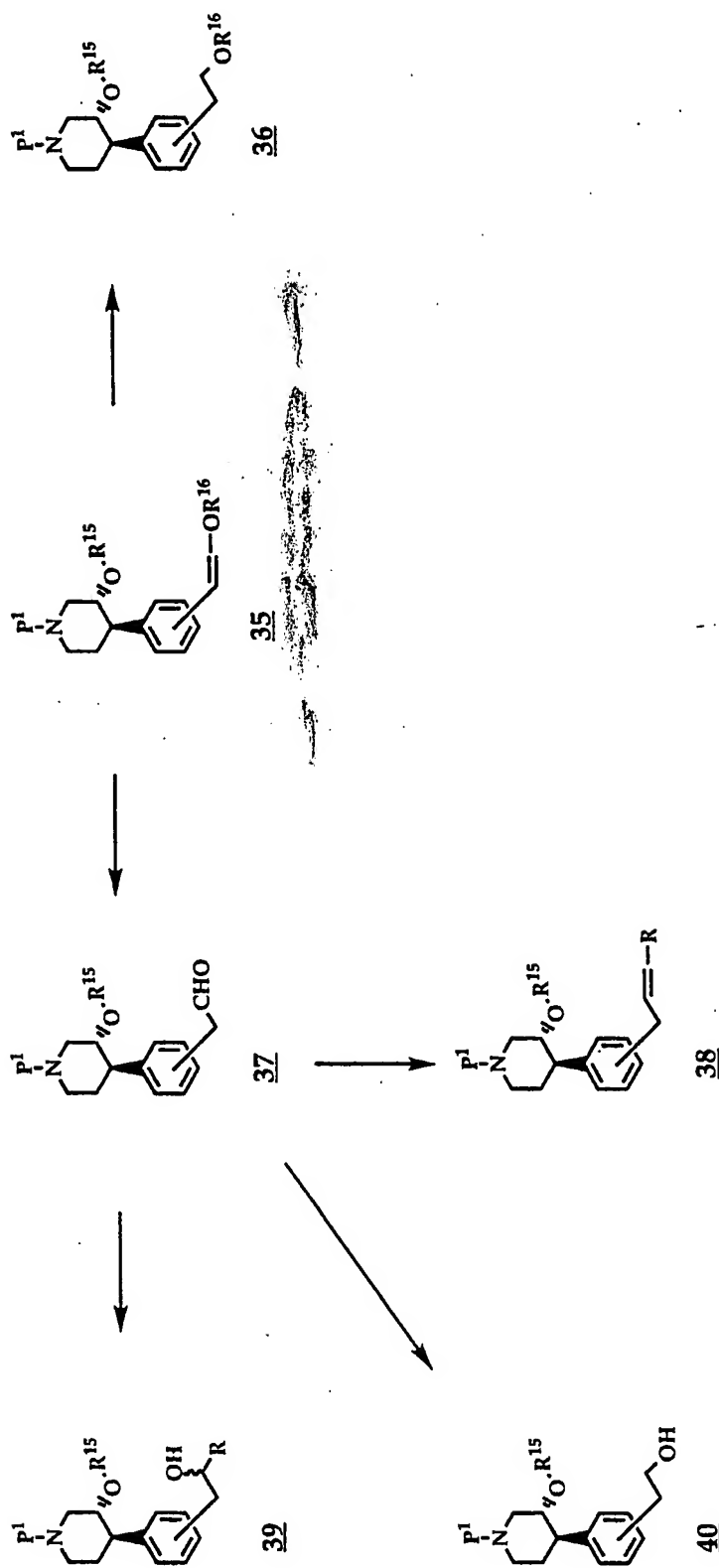
5



Schema 5

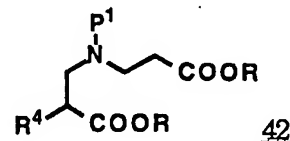
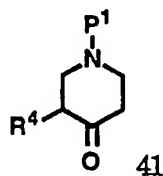
Gemäß Schema 5 können aus Verbindungen der allgemeinen Formel 30, erhalten durch Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel 11 mit Acrylnitril mittels Palladiumkatalyse, Verbindungen der allgemeinen Formeln 31-34 erhalten werden.

Schema 6

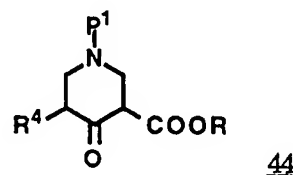
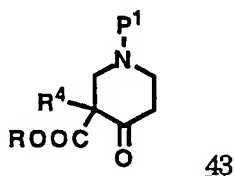


Gemäß Schema 6 können aus Verbindungen der allgemeinen Formel 35, erhalten durch Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel 11 mit Vinyläthern mittels Palladiumkatalyse, Verbindungen der allgemeinen Formeln 36-40 erhalten werden.

- 5 Piperidone der allgemeinen Formel 41 können in analoger Weise wie für das Piperidon 1 beschrieben, als Ausgangsstoffe zur Synthese der Piperidinderivate I Verwendung finden. Sie können analog dem von A.H.Beckett et al. im Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry Vol 1(1), 37-58 (1959) beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Die Piperidone der allgemeinen Formel 41 können durch
10 intramolekularen Ringschluß eines Propionsäurederivates der



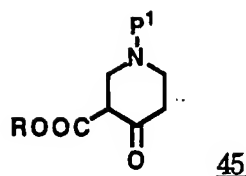
- allgemeinen Formel 42 hergestellt werden. Dabei ist R^4 wie eingangs definiert oder stellt einen Substituenten dar, der unter den
15 Reaktionsbedingungen inert ist oder in dem reaktionsfähige Gruppen in entsprechend geschützter Form vorliegen. Vorzugsweise wird R^4 so gewählt, daß gegebenenfalls ein Aufbau eines anderen erwünschten Substituenten in einer geeigneten späteren Stufe der Reaktionssequenz möglich ist. P^1 hat die Bedeutung von Methyl oder Benzyl. Dieser
20 Ringschluss erfolgt in Gegenwart einer Base, wie z.B. Natriumalkoholat, Natriumhydrid oder Natriumdispersion in Xylol. Die anschließende Decarbalkoxylierung einer so erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel 43 oder 44



- 25 mittels Salzsäure führt zu Verbindungen der allgemeinen Formel 41.

Derivate der allgemeinen Formel 43, in denen R^4 Allyl oder Benzyl bedeutet, können auch auf direktem Wege durch C-Alkylierung des Natriumsalzes einer Verbindung der allgemeinen Formel 45

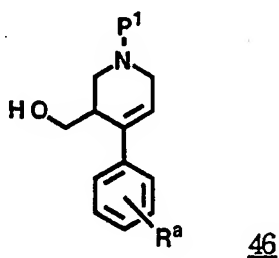
- 40 -



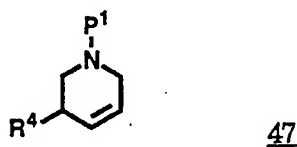
mittels Allyldimethylaniliniumbromid bzw. Benzyldimethylaniliniumbromid, analog dem von A.H.Beckett et al. (siehe oben) beschriebenen Verfahren, hergestellt werden.

5 Derivate der allgemeinen Formel 41, in denen R⁴ an der Hydroxyfunktion geeignet geschütztes Hydroxymethyl bedeutet, können ebenso aus der Verbindung der allgemeinen Formel 45 durch Reduktion zum Diol, analog dem von E.Jaeger und J.H.Biel in J.Org.Chem. 30(3), 740-744 (1965) beschriebenen Verfahren, Einführung einer geeigneten
10 Schutzgruppe für den primären Alkohol, z.B. Trityl, und Oxidation des sekundären Alkohols erhalten werden.

15 Weiterhin können Derivate der allgemeinen Formel 46 durch Hydroxymethylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel 6 analog dem von K.Willcocks et al. im Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals Vol. XXXIII, No.8, 783-794 (1993) beschriebenen Verfahren hergestellt werden.



20 Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin R³ die Bedeutung Wasserstoff und W die Bedeutung Sauerstoff oder Schwefel haben, können ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel 47



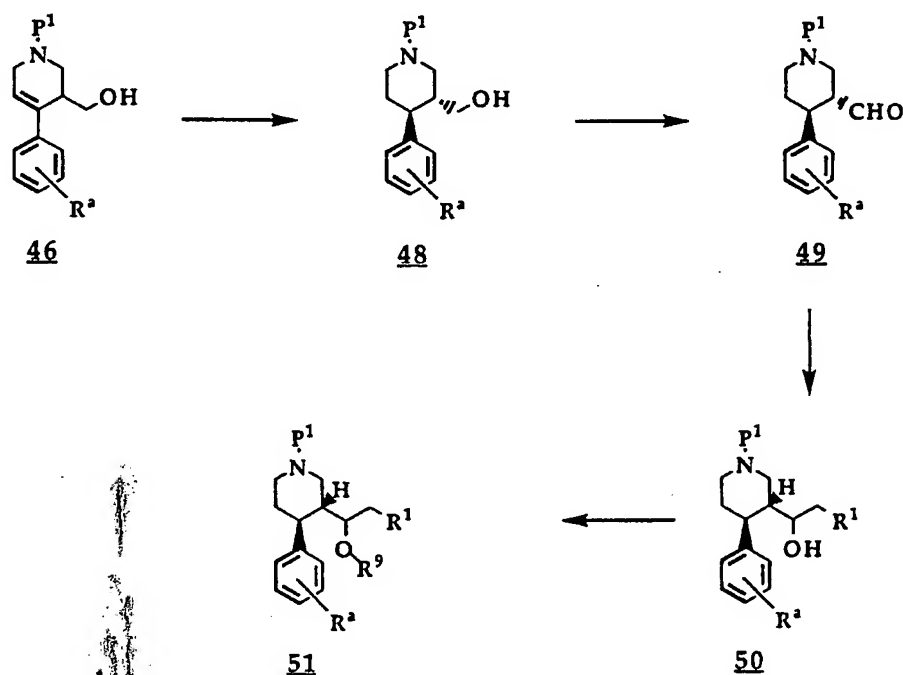
durch Epoxidierung erhalten werden. Verbindungen der allgemeinen Formel 47 können nach dem von M.Ferles und M.Jankovsky in

Coll.Czechoslov.Chem.Comm. Vol, 35, 2802-2809 (1970)

beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Die Epoxide können dann durch Umsetzung mit geeigneten Thiophenolaten und Phenolaten, wie von R. Paioni in der Deutschen Offenlegungsschrift 2738477

- 5 beschrieben, geöffnet werden. Der weitere Aufbau zu Verbindungen der Formel II kann wie bereits vorgehend beschrieben erfolgen.

Schema 7

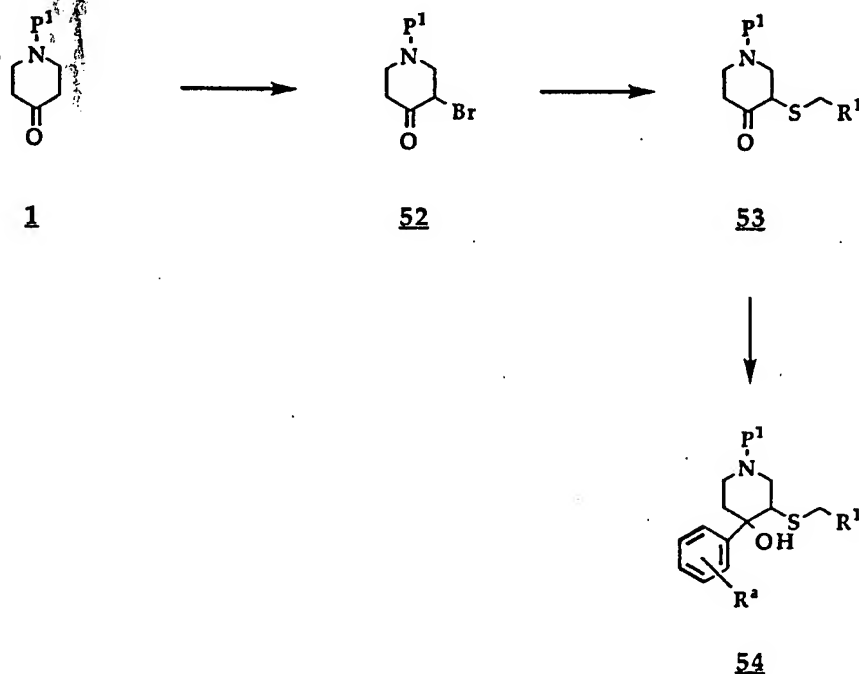


- 10 Gemäss Schema 7 können Verbindungen der allgemeinen Formel 51 aus Verbindungen der allgemeinen Formel 46 dadurch erhalten werden, daß zunächst die Doppelbindung unter Verwendung von komplexen Hydriden wie Lithiumaluminiumhydrid, wie von J.M. Lundbeck et al. in der Europäischen Patentanmeldung E.P. 0 374 674 beschrieben, oder Natrium dihydrido-bis-(2-methoxyäthoxy)aluminat in
- 15 einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder Toluol, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 110 °C reduziert oder unter Verwendung eines Katalysators mit Wasserstoff hydriert wird, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel 48 erhalten werden. Verbindungen der
- 20 allgemeinen Formel 48 lassen sich durch übliche Oxidationsverfahren, z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid und Dimethylsulfoxid wie

von A.J. Mancuso und D. Swern in Synthesis 1981, 165 beschrieben, in die entsprechenden Aldehyde der allgemeinen Formel 49 überführen.

Die Kondensation der Aldehyde der allgemeinen Formel 49 mit Grignard- oder Lithiumverbindungen in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmitteln wie Äther, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen - 80 °C und Raumtemperatur führt zu Verbindungen der allgemeinen Formel 50, welche nach bekannten Verfahren in die entsprechenden Ester- oder Ätherverbindungen der allgemeinen Formel 51 übergeführt werden können.

Schema 8



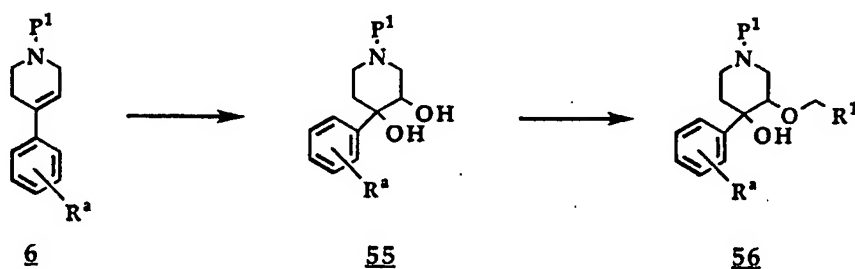
10

Gemäss Schema 8 können Verbindungen der allgemeinen Formel 54 dadurch erhalten werden, daß durch Bromierung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie Chloroform oder Methylenchlorid, und unter Verwendung eines Puffersalzes wie Dinatriumhydrogenphosphat bei Temperaturen zwischen 0 °C und 50 °C zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel 52 gebildet werden, deren Umsetzung mit einem Alkalimetallsalz eines Thiols in einem Lösungsmittel wie Aceton, Acetonitril oder Dimethylformamid bei

20

Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 100 °C Verbindungen der allgemeinen Formel 53 ergibt. Deren Kondensation mit Grignard- oder Lithiumverbindungen in inerten Lösungsmitteln wie Äther, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen - 80 °C und Raumtemperatur liefert dann Verbindungen der allgemeinen Formel 54.

Schema 9



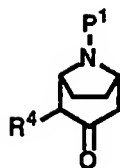
Gemäß Schema 9 können Verbindungen der allgemeinen Formel 56 erhalten werden, indem Verbindungen der allgemeinen Formel 6 zu Verbindungen der allgemeinen Formel 55 dihydroxyliert werden. Deren Alkylierung liefert, nach bereits vorgehend beschriebenen Verfahren, Verbindungen der allgemeinen Formel 56. Die Dihydroxylierung kann nach an sich bekannten Verfahren erfolgen, beispielsweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie Aceton oder tert-Butanol, bei einer Temperatur zwischen 0 °C und 50 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, mit einem hydroxylierenden Reagenz, wie z.B. einem Gemisch von Osmiumtetroxid und Wasserstoffperoxid.

Die gemäß Schema 2-9 hergestellten Verbindungen können wiederum als Ausgangsmaterial für einen weiteren Aufbau eines in R² gegebenenfalls anwesenden Substituenten

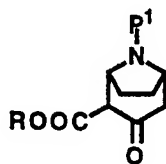


wie weiter oben beschrieben verwendet werden.

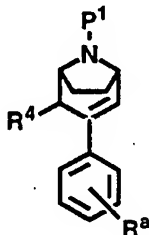
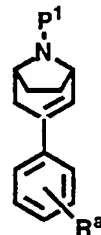
Weiterhin können Verbindungen der allgemeinen Formel II mit anwesender Äthylenbrücke Q gemäß den in den Schemata 1 - 9 sowie den vorstehend und in den Beispielen näher beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

57

Die als Ausgangsstoffe verwendbaren Tropinone der allgemeinen Formel 57 können u.a. nach den von M.Lounasmaa und C.J.Johansson in Tetrahedron Letters, No.29, 2509 (1974) oder Ö.Kovács et al. in
 5 Helv.Chim.Acta Vol. XXXVII, 802 (1954) beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

58

Derivate der allgemeinen Formel 57 können aus der Verbindung der allgemeinen Formel 58, analog dem von Ö.Kovács et al. in
 10 Helv.Chim.Acta Vol. XXXVII, 802 (1954) beschriebenen Verfahren, durch Reduktion zum Diol, Einführung einer geeigneten Schutzgruppe für den primären Alkohol, z.B. Trityl, und Oxidation des sekundären Alkohols erhalten werden. Dabei ist R⁴ wie eingangs definiert oder
 15 inert ist oder in dem reaktionsfähige Gruppen in entsprechend geschützter Form vorliegen, vorzugsweise so gewählt, daß gegebenenfalls ein Aufbau eines anderen erwünschten Substituenten in einer geeigneten späteren Stufe der Reaktionssequenz möglich ist.

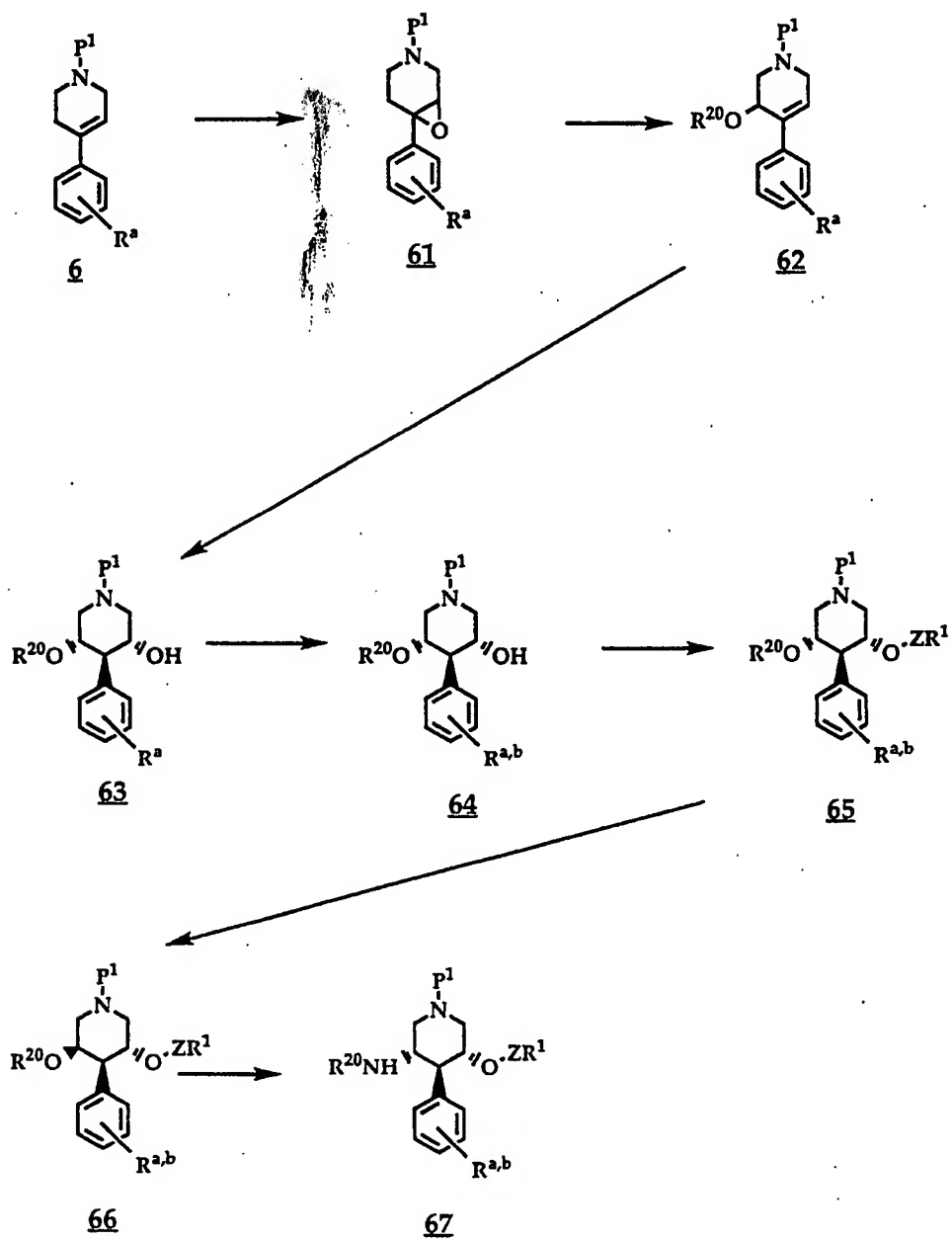
5960

20 Weiterhin können Derivate der allgemeinen Formel 59, in denen R⁴ Hydroxymethyl bedeutet, durch Hydroxymethylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel 60 analog dem von K.Willcocks et al. in Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals

Vol. XXXIII, No.8, 783-794 (1993) beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

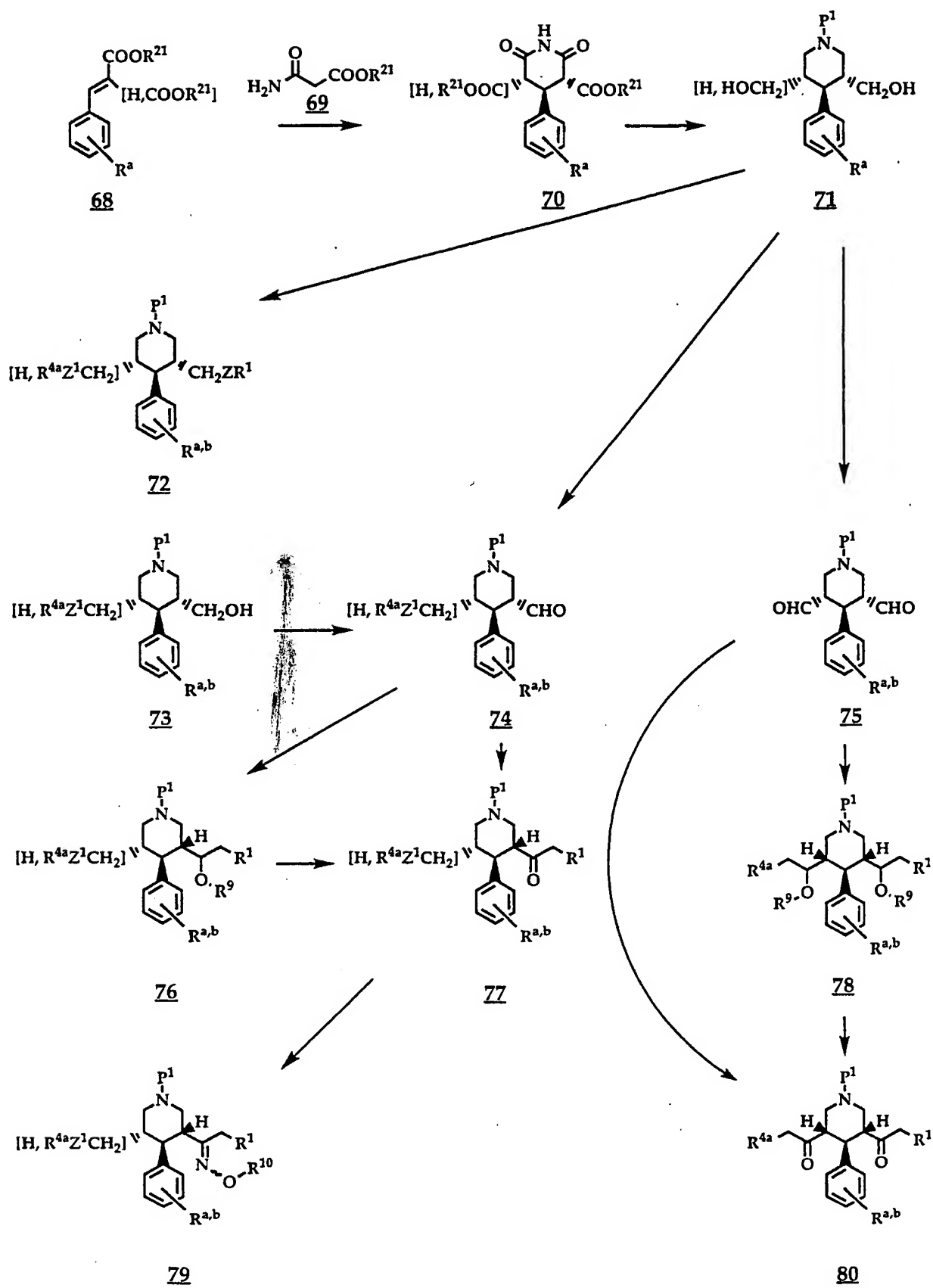
Des weiteren besteht die Möglichkeit, Derivate der allgemeinen Formel 57 dadurch herzustellen, daß ausgehend von entsprechend substituierten Acetondicarbonsäurederivaten durch Umsetzung mit Succindialdehyd und einem Amin, analog zu literaturbekannten Verfahren, das entsprechende Tropinonderivat aufgebaut wird. Die als Ausgangsstoffe eingesetzten substituierten Acetondicarbonsäure-
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995
1000
1005
1010
1015
1020
1025
1030
1035
1040
1045
1050
1055
1060
1065
1070
1075
1080
1085
1090
1095
1100
1105
1110
1115
1120
1125
1130
1135
1140
1145
1150
1155
1160
1165
1170
1175
1180
1185
1190
1195
1200
1205
1210
1215
1220
1225
1230
1235
1240
1245
1250
1255
1260
1265
1270
1275
1280
1285
1290
1295
1300
1305
1310
1315
1320
1325
1330
1335
1340
1345
1350
1355
1360
1365
1370
1375
1380
1385
1390
1395
1400
1405
1410
1415
1420
1425
1430
1435
1440
1445
1450
1455
1460
1465
1470
1475
1480
1485
1490
1495
1500
1505
1510
1515
1520
1525
1530
1535
1540
1545
1550
1555
1560
1565
1570
1575
1580
1585
1590
1595
1600
1605
1610
1615
1620
1625
1630
1635
1640
1645
1650
1655
1660
1665
1670
1675
1680
1685
1690
1695
1700
1705
1710
1715
1720
1725
1730
1735
1740
1745
1750
1755
1760
1765
1770
1775
1780
1785
1790
1795
1800
1805
1810
1815
1820
1825
1830
1835
1840
1845
1850
1855
1860
1865
1870
1875
1880
1885
1890
1895
1900
1905
1910
1915
1920
1925
1930
1935
1940
1945
1950
1955
1960
1965
1970
1975
1980
1985
1990
1995
2000
2005
2010
2015
2020
2025
2030
2035
2040
2045
2050
2055
2060
2065
2070
2075
2080
2085
2090
2095
2100
2105
2110
2115
2120
2125
2130
2135
2140
2145
2150
2155
2160
2165
2170
2175
2180
2185
2190
2195
2200
2205
2210
2215
2220
2225
2230
2235
2240
2245
2250
2255
2260
2265
2270
2275
2280
2285
2290
2295
2300
2305
2310
2315
2320
2325
2330
2335
2340
2345
2350
2355
2360
2365
2370
2375
2380
2385
2390
2395
2400
2405
2410
2415
2420
2425
2430
2435
2440
2445
2450
2455
2460
2465
2470
2475
2480
2485
2490
2495
2500
2505
2510
2515
2520
2525
2530
2535
2540
2545
2550
2555
2560
2565
2570
2575
2580
2585
2590
2595
2600
2605
2610
2615
2620
2625
2630
2635
2640
2645
2650
2655
2660
2665
2670
2675
2680
2685
2690
2695
2700
2705
2710
2715
2720
2725
2730
2735
2740
2745
2750
2755
2760
2765
2770
2775
2780
2785
2790
2795
2800
2805
2810
2815
2820
2825
2830
2835
2840
2845
2850
2855
2860
2865
2870
2875
2880
2885
2890
2895
2900
2905
2910
2915
2920
2925
2930
2935
2940
2945
2950
2955
2960
2965
2970
2975
2980
2985
2990
2995
3000
3005
3010
3015
3020
3025
3030
3035
3040
3045
3050
3055
3060
3065
3070
3075
3080
3085
3090
3095
3100
3105
3110
3115
3120
3125
3130
3135
3140
3145
3150
3155
3160
3165
3170
3175
3180
3185
3190
3195
3200
3205
3210
3215
3220
3225
3230
3235
3240
3245
3250
3255
3260
3265
3270
3275
3280
3285
3290
3295
3300
3305
3310
3315
3320
3325
3330
3335
3340
3345
3350
3355
3360
3365
3370
3375
3380
3385
3390
3395
3400
3405
3410
3415
3420
3425
3430
3435
3440
3445
3450
3455
3460
3465
3470
3475
3480
3485
3490
3495
3500
3505
3510
3515
3520
3525
3530
3535
3540
3545
3550
3555
3560
3565
3570
3575
3580
3585
3590
3595
3600
3605
3610
3615
3620
3625
3630
3635
3640
3645
3650
3655
3660
3665
3670
3675
3680
3685
3690
3695
3700
3705
3710
3715
3720
3725
3730
3735
3740
3745
3750
3755
3760
3765
3770
3775
3780
3785
3790
3795
3800
3805
3810
3815
3820
3825
3830
3835
3840
3845
3850
3855
3860
3865
3870
3875
3880
3885
3890
3895
3900
3905
3910
3915
3920
3925
3930
3935
3940
3945
3950
3955
3960
3965
3970
3975
3980
3985
3990
3995
4000
4005
4010
4015
4020
4025
4030
4035
4040
4045
4050
4055
4060
4065
4070
4075
4080
4085
4090
4095
4100
4105
4110
4115
4120
4125
4130
4135
4140
4145
4150
4155
4160
4165
4170
4175
4180
4185
4190
4195
4200
4205
4210
4215
4220
4225
4230
4235
4240
4245
4250
4255
4260
4265
4270
4275
4280
4285
4290
4295
4300
4305
4310
4315
4320
4325
4330
4335
4340
4345
4350
4355
4360
4365
4370
4375
4380
4385
4390
4395
4400
4405
4410
4415
4420
4425
4430
4435
4440
4445
4450
4455
4460
4465
4470
4475
4480
4485
4490
4495
4500
4505
4510
4515
4520
4525
4530
4535
4540
4545
4550
4555
4560
4565
4570
4575
4580
4585
4590
4595
4600
4605
4610
4615
4620
4625
4630
4635
4640
4645
4650
4655
4660
4665
4670
4675
4680
4685
4690
4695
4700
4705
4710
4715
4720
4725
4730
4735
4740
4745
4750
4755
4760
4765
4770
4775
4780
4785
4790
4795
4800
4805
4810
4815
4820
4825
4830
4835
4840
4845
4850
4855
4860
4865
4870
4875
4880
4885
4890
4895
4900
4905
4910
4915
4920
4925
4930
4935
4940
4945
4950
4955
4960
4965
4970
4975
4980
4985
4990
4995
5000
5005
5010
5015
5020
5025
5030
5035
5040
5045
5050
5055
5060
5065
5070
5075
5080
5085
5090
5095
5100
5105
5110
5115
5120
5125
5130
5135
5140
5145
5150
5155
5160
5165
5170
5175
5180
5185
5190
5195
5200
5205
5210
5215
5220
5225
5230
5235
5240
5245
5250
5255
5260
5265
5270
5275
5280
5285
5290
5295
5300
5305
5310
5315
5320
5325
5330
5335
5340
5345
5350
5355
5360
5365
5370
5375
5380
5385
5390
5395
5400
5405
5410
5415
5420
5425
5430
5435
5440
5445
5450
5455
5460
5465
5470
5475
5480
5485
5490
5495
5500
5505
5510
5515
5520
5525
5530
5535
5540
5545
5550
5555
5560
5565
5570
5575
5580
5585
5590
5595
5600
5605
5610
5615
5620
5625
5630
5635
5640
5645
5650
5655
5660
5665
5670
5675
5680
5685
5690
5695
5700
5705
5710
5715
5720
5725
5730
5735
5740
5745
5750
5755
5760
5765
5770
5775
5780
5785
5790
5795
5800
5805
5810
5815
5820
5825
5830
5835
5840
5845
5850
5855
5860
5865
5870
5875
5880
5885
5890
5895
5900
5905
5910
5915
5920
5925
5930
5935
5940
5945
5950
5955
5960
5965
5970
5975
5980
5985
5990
5995
6000
6005
6010
6015
6020
6025
6030
6035
6040
6045
6050
6055
6060
6065
6070
6075
6080
6085
6090
6095
6100
6105
6110
6115
6120
6125
6130
6135
6140
6145
6150
6155
6160
6165
6170
6175
6180
6185
6190
6195
6200
6205
6210
6215
6220
6225
6230
6235
6240
6245
6250
6255
6260
6265
6270
6275
6280
6285
6290
6295
6300
6305
6310
6315
6320
6325
6330
6335
6340
6345
6350
6355
6360
6365
6370
6375
6380
6385
6390
6395
6400
6405
6410
6415
6420
6425
6430
6435
6440
6445
6450
6455
6460
6465
6470
6475
6480
6485
6490
6495
6500
6505
6510
6515
6520
6525
6530
6535
6540
6545
6550
6555
6560
6565
6570
6575
6580
6585
6590
6595
6600
6605
6610
6615
6620
6625
6630
6635
6640
6645
6650
6655
6660
6665
6670
6675
6680
6685
6690
6695
6700
6705
6710
6715
6720
6725
6730
6735
6740
6745
6750
6755
6760
6765
6770
6775
6780
6785
6790
6795
6800
6805
6810
6815
6820
6825
6830
6835
6840
6845
6850
6855
6860
6865
6870
6875
6880
6885
6890
6895
6900
6905
6910
6915
6920
6925
6930
6935
6940
6945
6950
6955
6960
6965
6970
6975
6980
6985
6990
6995
7000
7005
7010
7015
7020
7025
7030
7035
7040
7045
7050
7055
7060
7065
7070
7075
7080
7085
7090
7095
7100
7105
7110
7115
7120
7125
7130
7135
7140
7145
7150
7155
7160
7165
7170
7175
7180
7185
7190
7195
7200
7205
7210
7215
7220
7225
7230
7235
7240
7245
7250
7255
7260
7265
7270
7275
7280
7285
7290
7295
7300
7305
7310
7315
7320
7325
7330
7335
7340
7345
7350
7355
7360
7365
7370
7375
7380
7385
7390
7395
7400
7405
7410
7415
7420
7425
7430
7435
7440
7445
7450
7455
7460
7465
7470
7475
7480
7485
7490
7495
7500
7505
7510
7515
7520
7525
7530
7535
7540
7545
7550
7555
7560
7565
7570
7575
7580
7585
7590
7595
7600
7605
7610
7615
7620
7625
7630
7635
7640
7645
7650
7655
7660
7665
7670
7675
7680
7685
7690
7695
7700
7705
7710
7715
7720
7725
7730
7735
7740
7745
7750
7755
7760
7765
7770
7775
7780
7785
7790
7795
7800
7805
7810
7815
7820
7825
7830
7835
7840
7845
7850
7855
7860
7865
7870
7875
7880
7885
7890
7895
7900
7905
7910
7915
7920
7925
7930
7935
7940
7945
7950
7955
7960
7965
7970
7975
7980
7985
7990
7995
8000
8005
8010
8015
8020
8025
8030
8035
8040
8045
8050
8055
8060
8065
8070
8075
8080
8085
8090
8095
8100
8105
8110
8115
8120
8125
8130
8135
8140
8145
8150
8155
8160
8165
8170
8175
8180
8185
8190
8195
8200
8205
8210
8215
8220
8225
8230
8235
8240
8245
8250
8255
8260
8265
8270
8275
8280
8285
8290
8295
8300
8305
8310
8315
8320
8325
8330
8335
8340
8345
8350
8355
8360
8365
8370
8375
8380
8385
8390
8395
8400
8405
8410
8415
8420
8425
8430
8435
8440
8445
8450
8455
8460
8465
8470
8475
8480
8485
8490
8495
8500
8505
8510
8515
8520
8525
8530
8535
8540
8545
8550
8555
8560
8565
8570
8575
8580
8585
8590
8595
8600
8605
8610
8615
8620
8625
8630
8635
8640
8645
8650
8655
8660
8665
8670
8675
8680
8685
8690
8695
8700
8705
8710
8715
8720
8725
8730
8735
8740
8745
8750
8755
8760
8765
8770
8775
8780
8785
8790
8795
8800
8805
8810
8815
8820
8825
8830
8835
8840
8845
8850
8855
8860
8865
8870
8875
8880
8885
8890
8895
8900
8905
8910
8915
8920
8925
8930
8935
8940
8945
8950
8955
8960
8965
8970
8975
8980
8985
8990
8995
9000
9005
9010
9015
9020
9025
9030
9035
9040
9045
9050
9055
9060
9065
9070
9075
9080
9085
9090
9095
9100
9105
9110
9115
9120
9125
9130
9135
9140
9145
9150
9155
9160
9165
9170
9175
9180
9185
9190
9195
9200
9205
9210
9215
9220
9225
9230
9235
9240
9245
9250
9255
9260
9265
9270
9275
9280
9285
9290
9295
9300
9305
9310
9315
9320
9325
9330
9335
9340
9345
9350
9355
9360
9365
9370
9375
9380
9385
9390
9395
9400
9405
9410
9415
9420
9425
9430
9435
9440
9445
9450
9455
9460
9465
9470
9475
9480
9485
9490
9495
9500
9505
9510
9515
9520
9525
9530
9535
9540
9545
9550
9555
9560
9565
9570
9575
9580
9585
9590
9595
9600
9605
9610
9615
9620
9625
9630
9635
9640
9645
9650
9655
9660
9665
9670
9675
9680
9685
9690
9695
9700
9705
9710
9715
9720
9725
9730
9735
9740
9745
9750
9755
9760
9765
9770
9775
9780
9785
9790
9795
9800
9805
9810
9815
9820
9825
9830
9835
9840
9845
9850
9855
9860
9865
9870
9875
9880
9885
9890
9895
9900
9905
9910
9915
9920
9925
9930
9935
9940
9945
9950
9955
9960
9965
9970
9975
9980
9985
9990
9995
10000
10005
10010
10015
10020
10025
10030
10035
10040
10045
10050
10055
10060
10065
10070
10075
10080
10085
10090
10095
10100
10105
10110
10115
10120
10125
10130
10135
10140
10145
10150
10155
10160
10165
10170
10175
10180
10185
10190
10195
10200
10205
10210
10215
10220

Schema 10



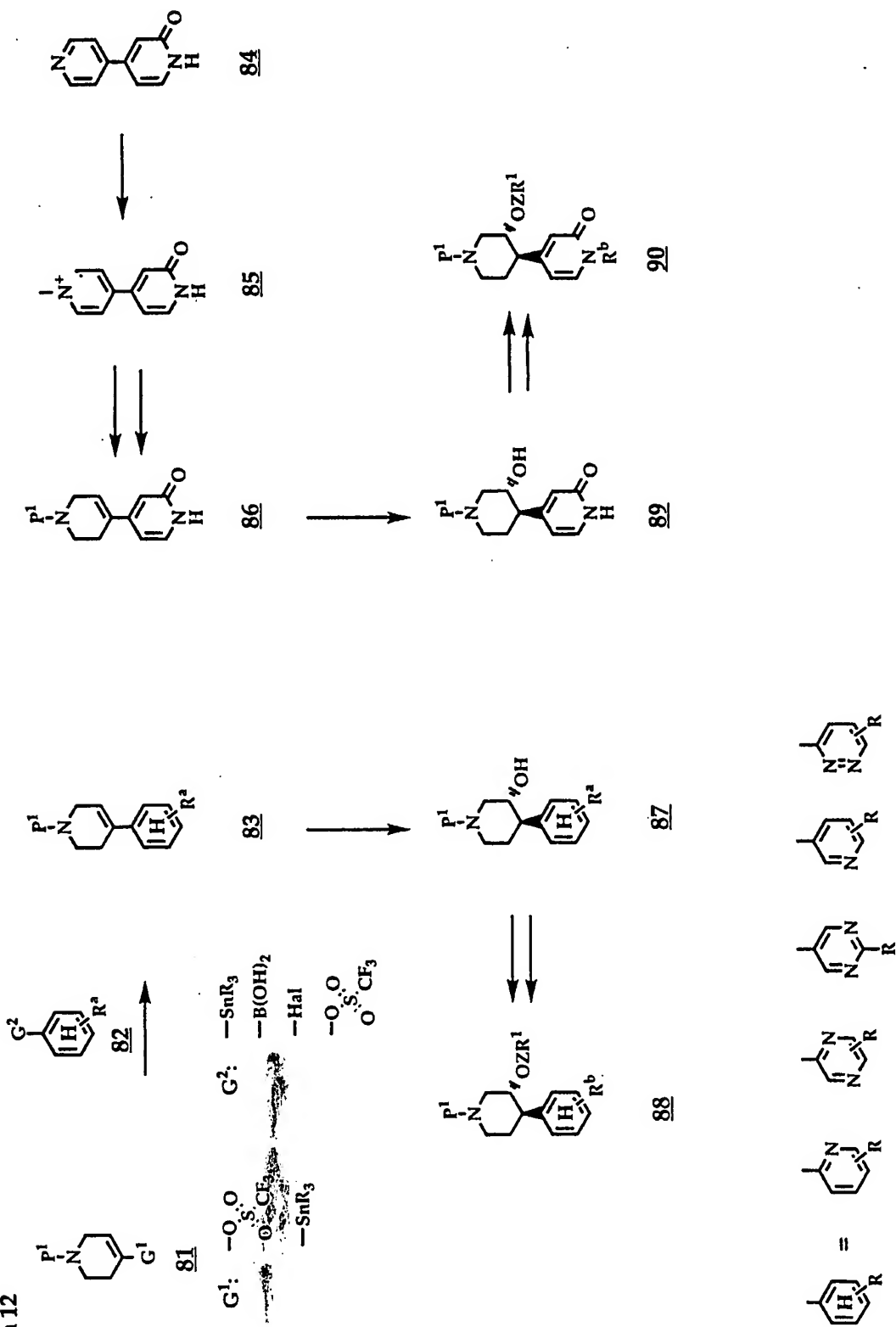
Ein möglicher synthetischer Aufbau von 4-Aryl-Piperidinen, die in Stellung 3 und 5 je mit O, resp. N Atomen substituiert sind, ist in Schema 10 dargestellt. Oxiran-Verbindungen der allgemeinen Formel 61 können aus den Olefinen 6 zum Beispiel über ein intermediär gebildetes Bromhydrin gebildet werden, welches durch Anlagerung von Brom in wässrigem Dioxan erhalten werden kann. Das Bromhydrin kann dann anschliessend durch Zugabe von wässriger Natronlauge zum Epoxid 61 geschlossen werden. Die Behandlung eines solchen Oxiranes mit Methyllithium, Butyllithium oder einem Lithiumamid in aprotischen Lösungsmitteln wie Äther oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen - 80 °C und + 60 °C führt zu Allylalkoholen 62, die mit freiem OH oder nach Einführung einer Ätherfunktion R^{20} weiter verarbeitet werden können. Die Hydroborierung dieser Allylalkoholderivate 62, wie schon für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 7 beschrieben, liefert die freien oder monofunktionalisierten Dihydroxyderivate 63. Zur strukturellen Variation der Reste R^{20} ($R^{4a}Z^1$ - oder H), $-ZR^1$ und R^a können nun je nach angestrebtem Zielmolekül in unterschiedlicher Reihenfolge Reste R^{20} und $-ZR^1$ eingeführt und Rest R^a zu R^b , einem Rest der allgemeinen Formel $-T^1 - L^2 - T^2 - L^3 - T^3 - L^4 - T^4 - U$, modifiziert werden. Je nach Aufbauschema kann es sinnvoll sein, eine der beiden OH Funktionen intermediär mit einer Schutzgruppe zu versehen und diese im späteren Verlauf des Aufbaues wieder abzuspalten oder die Reste $-ZR^1$ und R^{20} so zu wählen, dass gegebenenfalls ein Aufbau eines anderen erwünschten Substituenten in einer geeigneten späteren Stufe der Reaktionssequenz möglich ist. Ausgehend von monoäthergeschützten Derivaten 65 kann die freie OH Funktion beispielsweise durch Reaktion mit Ameisensäure, Triphenylphosphin und einem Azodicarbonsäureester in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran nach Mitsunobu [Synthesis 1981, 1] stereochemisch invertiert werden, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel 66 erhalten werden. Die Verwendung von Diphenylphosphorylazid an Stelle von Ameisensäure unter ähnlichen Bedingungen stellt eine Möglichkeit dar, ausgehend von Verbindungen 66 durch eine erneute Inversion am gleichen Zentrum eine Azidofunktion einzuführen, die beispielsweise durch Reduktion mit Triphenylphosphin/Wasser in Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 80° C [Synth. Commun. 17, 377 (1987)] in eine primäre Aminofunktion umgewandelt werden kann. Damit

ergeben sich Verbindungen der allgemeinen Formel 67, die anschliessend alkyliert oder acyliert werden können.



Gemäss Schema 11 können literaturbekannte Zimtsäurederivate 68 mit Malonsäure-monoester-monoamiden 69 in protischen Lösungsmitteln wie Äthanol oder Methanol oder aprotischen Lösungsmitteln wie N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran oder Acetonitril unter Verwendung von Basen wie zum Beispiel Kaliumtert-butylat oder Natriumhydrid bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 130 °C zu cyclischen Imiden 70 umgesetzt werden. Reduktion dieser Imide 70 mit Hydrid-Reduktionsreagentien wie Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder Natrium dihydrido-bis-(2-methoxyäthoxy)aluminat in aprotischen Lösungsmitteln wie Äther, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 120 °C liefert die Piperidin Mono- und Dimethanole 71, die am Piperidinstickstoff mit einer geeigneten Schutzgruppe versehen werden können. Mono- und Dihydroxyverbindungen der allgemeinen Formel 71 können nun, in analoger Weise wie schon für Mono- und Dihydroxy Verbindungen 7, 10, 62, 63, 64 beschrieben oder durch Umwandlung in die entsprechenden Brom-, Chlor-, Iod-Verbindungen, Aryl- oder Alkylsulfonsäureester und anschließende nukleophile Substitution mit Alkoholaten, Phenolaten oder Thiophenolaten nach gängiger Methodik stufenweise selektiv funktionalisiert werden. Dabei können ZR^1 , Z^1R^{4a} Substituenten darstellen, wie eingangs in der allgemeinen Formel I definiert oder geeignete Vorstufen, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind oder in welchen reaktionsfähige Gruppen in entsprechend geschützter Form vorliegen, vorzugsweise so gewählt, daß gegebenenfalls ein Aufbau eines anderen erwünschten Substituenten in einer geeigneten späteren Stufe der Reaktionssequenz möglich ist. R^a und R^b entsprechen den oben aufgeführten Definitionen. Andererseits können Monohydroxyverbindungen 71, Dihydroxyverbindungen 71 oder Derivate 73 der Dihydroxyverbindungen 71, deren eine Hydroxy-Funktion strukturell modifiziert worden ist, durch Oxidation beispielsweise nach Swern (Dimethylsulfoxid, Oxalylchlorid) [J. Org. Chem. 43, 2480 (1978)] in die Aldehyde 74 überführt werden. Anlagerung einer Grignard oder Lithiumverbindungen nach bekannter Methodologie in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyäthan bei Temperaturen zwischen -78 °C und Raumtemperatur liefert dann die Alkohole 76 ($R^9 = H$), die gegebenenfalls alkyliert, acyliert oder erneut zum Beispiel nach Swern

oxidiert werden können und somit Derivate 76 (R^9 , ungleich H),
respektive Ketone 77 ergeben. Ausgehend von Dihydroxyverbindungen
71 kann durch gleichzeitige Umwandlung beider Hydroxyfunktionen
analog wie oben beschrieben via Dialdehyde 75 zu Verbindungen der
5 allgemeinen Formeln 78 und 80 gelangen. Die Transformation der
Aldehyde 74, 75 in Ketone 77, 80 kann auch über eine Oxidation zur
Säure [beispielsweise mit Natriumchlorit, Amidosulfonsäure und
Isopropenylacetat in einem Lösungsmittel wie Aceton/Wasser bei 0 °C
bis Raumtemperatur nach J. Am. Chem Soc. 110, 2242 (1988)],
10 anschliessende Amidkupplung zu N-Methyl-N-methoxy Amiden mit
N,O-Dimethylhydroxylamin nach bekannten Methoden sowie deren
Umsetzung mit Organolithium oder Organomagnesium Verbindungen
in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder 1,2-
Dimethoxyäthan bei Temperaturen zwischen -78 °C und Raum-
15 temperatur wie beispielsweise in [Synthesis 1986, 944] beschrieben,
erfolgen. Ketone 77 können mit gegebenenfalls substituierten
Hydroxylaminderivaten durch Umsatz in einem Lösungsmittel wie
Pyridin in Gegenwart von katalytischen oder stöchiometrischen
Mengen einer starken Säure bei Temperaturen zwischen
20 Raumtemperatur und 120 °C in die Oxime 79 überführt werden, wobei
 R^{10} die in der allgemeinen Formel I definierte Bedeutung haben kann.



Gemäss Schema 12 können Verbindungen der allgemeinen Formeln 88 und 90, die heterocyclische Substituenten in 4 Stellung des Piperidin-Ringes enthalten, stufenweise z.B. wie im Folgenden beschrieben aufgebaut werden:

5 4-Heteroaryl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin Derivate 83 lassen sich beispielsweise aus in der Form eines Enol-Triflates aktivierten 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin Derivaten 81 durch Kondensation mit geeignet funktionalisierten, beispielsweise in Form von Zinnverbindungen aktivierten heteroaromatischen Verbindungen 82 erhalten.

10 Kopplungsreaktionen dieses Typs werden vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel wie 1,2-Dimethoxyäthan, Tetrahydrofuran oder N,N-Dimethylformamid unter Verwendung eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium bei Temperaturen bis zu 130 °C durchgeführt. An Stelle der Zinnverbindungen können auch analoge

15 Borsäurederivate 82 unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen umgesetzt werden oder eine zum Enol-Triflat 81 analoge Vinyl-Zinnverbindung 81 mit heterocyclischen Halogenverbindungen oder Triflaten 82 ebenso unter vergleichbaren Bedingungen zur Reaktion gebracht werden; in beiden Fällen führen die Reaktionen zu denselben

20 Produkten. 4-Heteroaryl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin Derivate 86 können aber auch aus Pyridyl-heteroaryl-biaryl Derivaten wie 84 nach bekannten Methoden: N-Methylierung, Teilhydrierung des methylierten Pyridinringes mit einem geeigneten Hydridreagenz wie Natriumborhydrid und anschliessende Umwandlung der N-Methyl

25 Funktion in eine geeignete Schutzgruppe durch demethylierende Carbamoylierung [wie zum Beispiel in J. Org. Chem. 49, 2081 (1984) beschrieben] erhalten werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel 87 und 89 können durch Hydroborierung und anschliessende basische oxidative Aufarbeitung

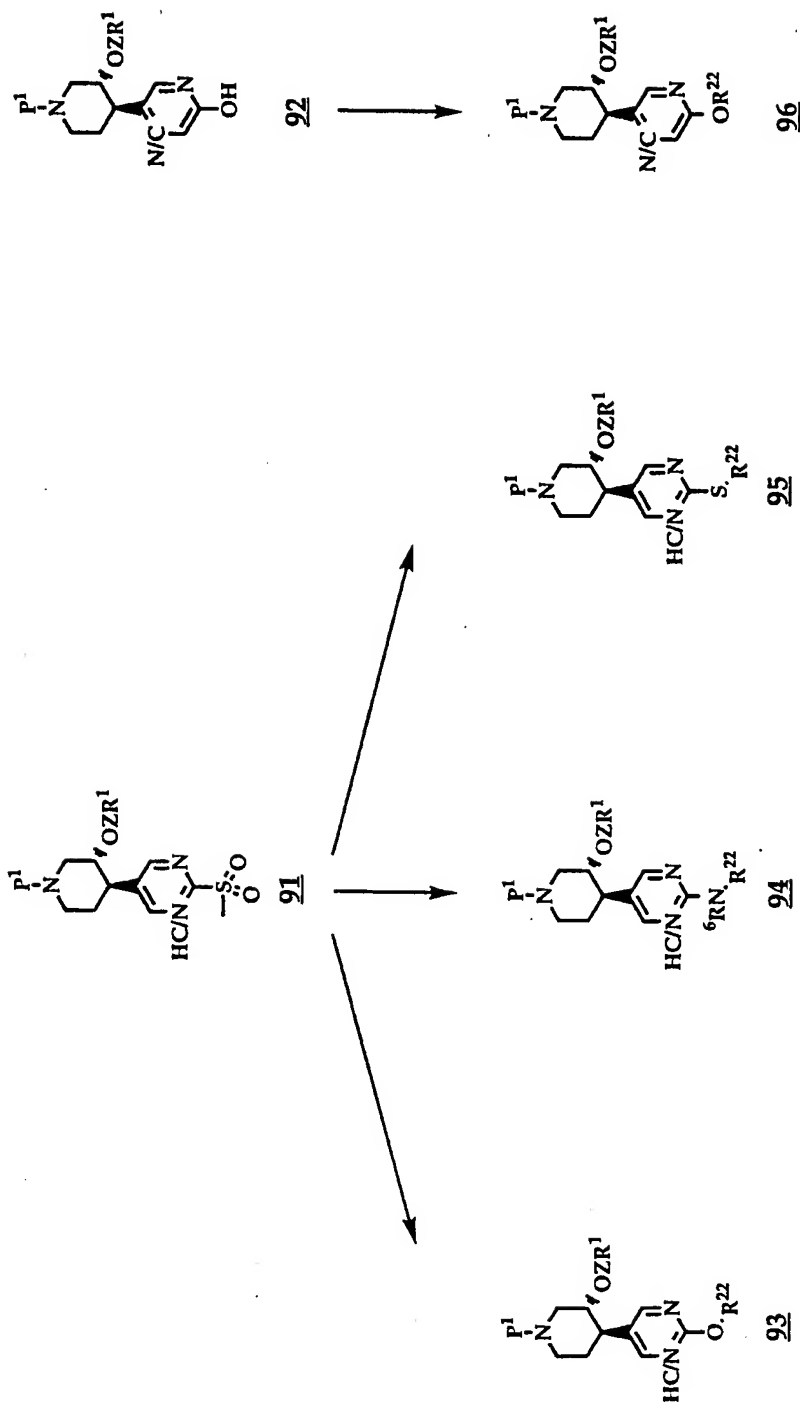
30 von Verbindungen der allgemeinen Formel 83 und 86 erhalten werden. Die Hydroborierung kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen, beispielsweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie einem Äther, z.B. 1,2-Dimethoxyäthan, bei einer Temperatur zwischen etwa 0 °C und 70 °C, und mit einem Diboran

35 enthaltenden oder freisetzenden Reagenz, wie z.B. Boran in Tetrahydrofuran, Boran-Dimethylsulfid oder einer Mischung von

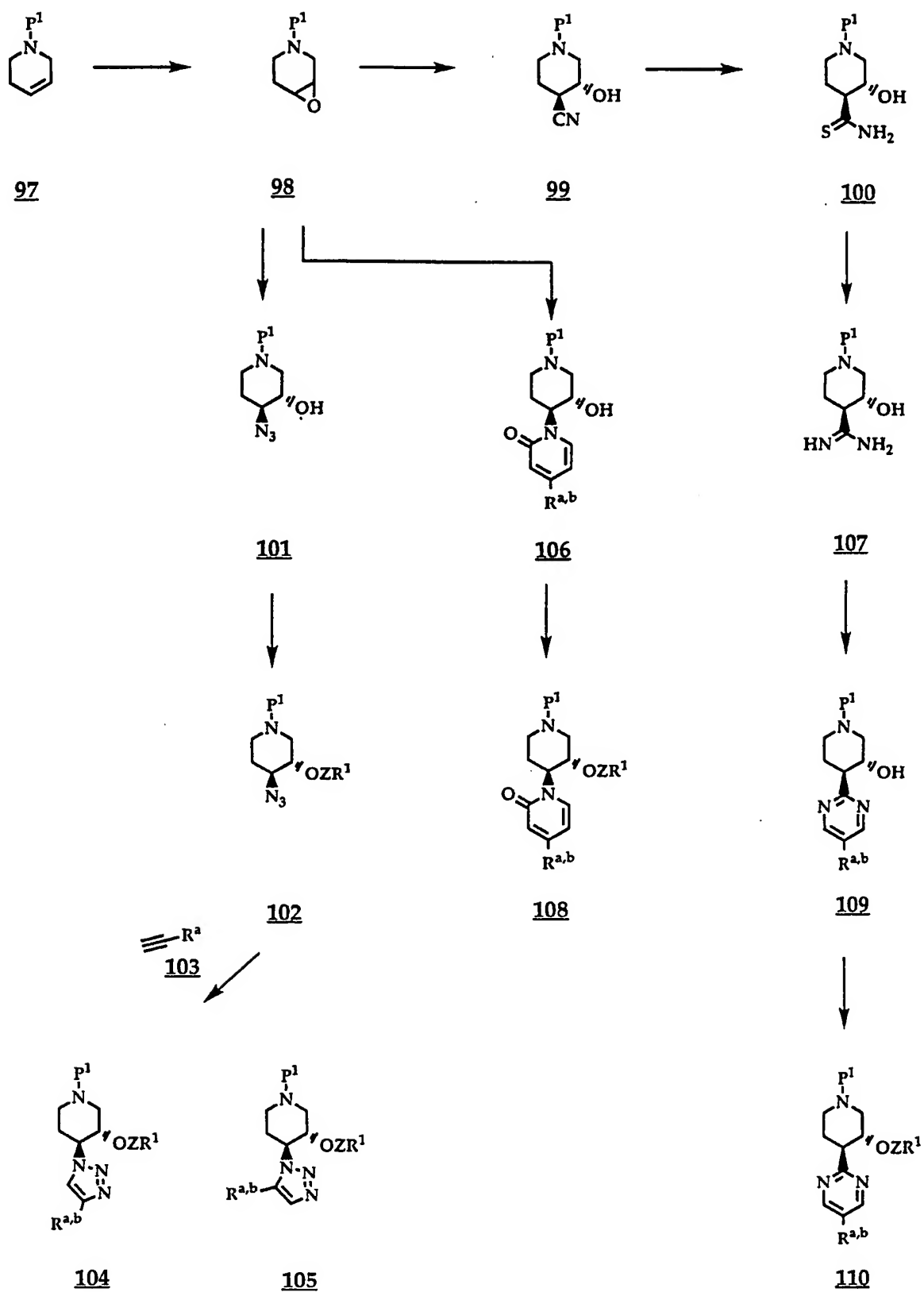
Natriumborhydrid und Bortrifluoridätherat. Die intermediär gebildeten Carboborane können durch Umsetzung mit Basen, z.B. Kaliumhydroxid, und einem Oxidationsmittel, z.B. Wasserstoffperoxid, Natriumperborat oder mit Natriumpercarbonat, einer Kombination von
5 Base und Oxidationsmittel oder mit Trimethylamin-N-oxid ohne Basenzusatz, bei einer Temperatur zwischen etwa Raumtemperatur und 120 °C, in die sekundären Alkohole der allgemeinen Formel 87 und 89 übergeführt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel 88 und 90, worin $-ZR^1$ ein
10 eine Aryl oder eine Heteroarylfunktion enthaltender Substituent darstellt, können aus Verbindungen der allgemeinen Formeln 87 und 89 durch Alkylierung mit einer den Rest $-ZR^1$ abgebenden Verbindung erhalten werden. Die Alkylierung des sekundären Alkohols erfolgt nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise in einem unter den
15 Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie einem Äther, z.B. Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyäthan, oder Dimethylformamid, mit Hilfe einer alkoholatbildenden Base, z.B. Natriumhydrid, bei einer Temperatur zwischen etwa 0° C und 40° C und unter Verwendung eines Halogenids, vorzugsweise Chlorids oder Bromids, oder eines
20 Sulfonsäureesters, z.B. eines Mesylats oder Tosylats als $-ZR^1$ abgebende Verbindung. Der Rest R^a kann dabei vor der oben beschriebenen Alkylierung strukturell modifiziert werden oder auch im Anschluss an diese Alkylierung. Modifizierungsreaktionen des Restes R^a zu R^b , einem Rest der allgemeinen Formel $-T^1 - L^2 - T^2 - L^3 - T^3 - L^4 - T^4 - U$,
25 beinhalten übliche Transformationsreaktionen wie Entfernung und wieder Einführung einer funktionellen Gruppe, Alkylierung und Acylierung von Alkohol und Aminfunktionen, Oxidationen von Sulfiden zu Sulfoxiden und Sulfonen sowie weitere in der Literatur gut dokumentierte Transformationsreaktionen. Beispiele für spezifische
30 strukturelle Umwandlungen des Restes R^a zu Resten R^b sind in Schema 13 zusammengefasst:

Schema 13



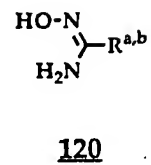
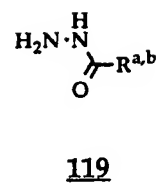
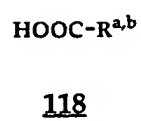
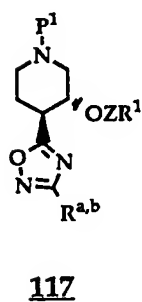
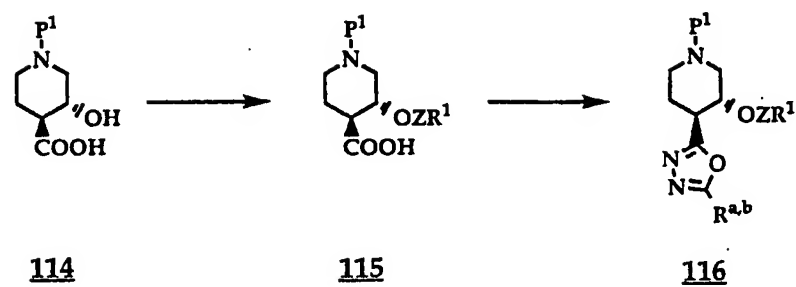
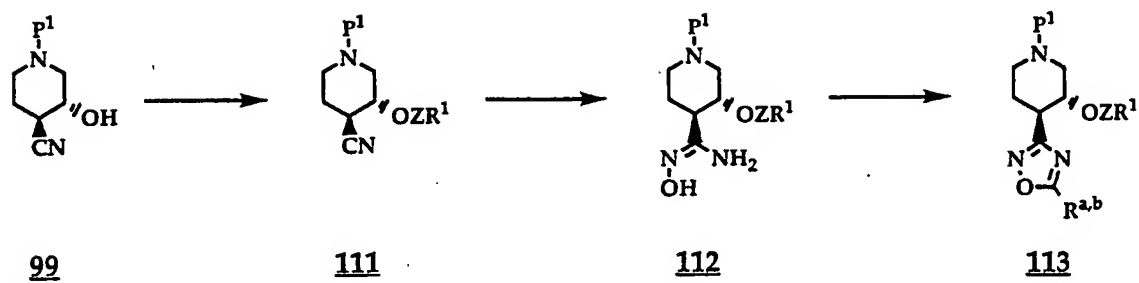
2-Methylsulfonyl Pyridin und Pyrimidin Derivate 91, die in 3 Stellung des Piperidins bereits geeignet substituiert sind, lassen sich mit Alkoholaten, Thiolaten und Aminen in Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyäthan, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid bei
5 Temperaturen zwischen Raumtemperatur und ca. 150 °C zu den entsprechenden substituierten Heteroaryl-Verbindungen umsetzen. Phenolische Pyridin oder Pyrazin-Derivate 92, die in 3-Stellung des Piperidines eine OH oder eine OZR¹ Funktion besitzen, können durch Verwendung einer Base und eines Alkylierungsmittels nach
10 bekannten Methoden an der phenolischen O-Funktion alkyliert werden, wobei jeweils unterschiedliche Anteile an N-Alkylierungsprodukten mit entstehen können. Setzt man dagegen mit einem Alkohol in Gegenwart von Triphenylphosphin und eines Azodicarbonsäureesters in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyäthan
15 nach Mitsunobu [Synthesis 1981, 1] um, so werden fast ausschliesslich O-Alkylierungsprodukte gebildet. In den Reaktionsprodukten der allgemeinen Formeln 93 - 96 stellen somit -OR²², -R⁶NR²², -SR²² je ein Rest -T¹ - L² - T² - L³ - T³ - L⁴ - T⁴ - U, mit T¹ = Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel dar.



Gemäß Schema 14 können Verbindungen der allgemeinen Formel 104, 105, sowie 108 bis 110 aus Oxiran-Verbindungen 98 erhalten werden. Oxiran-Verbindungen 98 können durch Oxidation der entsprechenden Olefine mittels Persäuren, wie Peressigsäure oder Perbenzoesäure, vorzugsweise 3-Chlor-perbenzoesäure erhalten werden. Sie lassen sich mit Azid-Anionen in protischen Lösungsmitteln wie Äthanol oder Methanol oder in aprotischen Lösungsmitteln wie N,N-Dimethylformamid, Acetonitril oder Dimethylsulfoxid mit oder ohne Zusatz von Lewis Säuren wie Lithiumperchlorat oder Magnesiumsulfat bei Temperaturen zwischen 50 °C und 150 °C mit unterschiedlichem Anteil an Epoxidöffnungsprodukten mit der Azido-Funktion in 3-Stellung und der OH-Funktion in 4-Stellung des Piperidinringes, zu Azido-Verbindungen 101 umsetzen. Die unerwünschten isomeren Verbindungen mit Azido-Funktion in 3-Stellung des Piperidinringes lassen sich beispielsweise durch Chromatographie an Kieselgel abtrennen. Nach Einführung einer geeigneten Ätherfunktion in Stellung 3 können die Azidoverbindungen durch Kondensation mit einer geeigneten Acetylenverbindung 103, wie beispielsweise Propargylalkohol in einem apolaren Lösungsmittel wie Toluol oder Xylol bei Temperaturen zwischen 60 °C und 160 °C, zu den beiden isomeren N-Triazolyl-Verbindungen der allgemeinen Formeln 104 und 105 umgewandelt werden. Beide ergeben nach Einführung einer geeigneten Seitenkette am Substituenten des Triazol-Ringes durch Anwendung spezifischer Modifizierungsreaktionen des Restes R^a zu R^b wie Entfernung und wieder Einführung einer funktionellen Gruppe, Alkylierung und Acylierung von Alkohol und Aminfunktionen, Oxidationen von Sulfiden zu Sulfoxiden und Sulfonen sowie weitere in der Literatur gut dokumentierte Transformationsreaktionen und nach Abspaltung der Schutzgruppe am Stickstoff des Piperidinringes potente Reninhemmer. Verbindungen der allgemeinen Formel 106 können durch nucleophile Öffnung der Oxirane der allgemeinen Formel 98 mit dem aus dem substituierten Pyridon erhaltenen Anion synthetisiert werden. Die nucleophile Öffnung kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen, beispielsweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie z.B. Acetonitril, 1,2-Dimethoxyäthan oder N,N-Dimethylformamid, bei einer Temperatur zwischen etwa Raumtemperatur und 120 °C und unter Verwendung eines

Katalysators, z.B. Ammoniumchlorid oder Lithiumperchlorat, wobei das in unterschiedlichen Anteilen anfallende isomere Epoxidöffnungsprodukt zweckmäßigerweise durch eine Chromatographie an Kieselgel abgetrennt werden kann. Verbindungen der allgemeinen Formel 109 können ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel 98 erhalten werden, indem zunächst eine nucleophile Öffnung der Oxirane mittels Cyanid-Ionen zu Verbindungen der Formel 99 stattfindet. Die nucleophile Öffnung kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen, beispielsweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie z.B. Acetonitril, 1,2-Dimethoxyäthan oder N,N-Dimethylformamid, bei einer Temperatur zwischen etwa Raumtemperatur und 120 °C und unter Verwendung eines Katalysators, z.B. Ammoniumchlorid, Zinktrifluoracetat oder Lithiumtetrafluoroborat, speziell Lithiumperchlorat, wobei das in unterschiedlichen Anteilen anfallende isomere Epoxidöffnungsprodukt zweckmäßigerweise durch eine Chromatographie an Kieselgel abgetrennt wird. Verbindungen der allgemeinen Formel 107 können durch direkte Addition von Ammoniak oder über die entsprechenden Thioamide der allgemeinen Formel 100 aus Verbindungen der allgemeinen Formel 99 erhalten werden. Die Addition kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen, beispielsweise indem das Nitril unter Druck mit Ammoniak und Ammoniumchlorid umgesetzt wird oder indem Schwefelwasserstoff, vorzugsweise in Form eines Hydrogensulfids, mit dem Nitril zum Thioamid der allgemeinen Formel 100 umgesetzt wird. Dieses kann wiederum, z.B. nach dem in Helv.Chim.Acta Vol. 69, 1224 (1986) beschriebenen Verfahren, durch Alkylierung mittels Methyljodid oder Äthyljodid in das entsprechende Sulfonium-Derivat überführt werden, dessen Ammonolyse, z.B. mit Ammoniumchlorid, zum Amidin der allgemeinen Formel 107 führt. Verbindungen der allgemeinen Formel 109 können durch eine Ringschlußreaktion des Amidins der allgemeinen Formel 107 mit einem entsprechenden Malondialdehyd hergestellt werden. Der Aufbau der Pyrimidineinheit kann nach an sich bekannten Verfahren erfolgen, beispielsweise durch Umsetzung des Amidins mit dem Diacetal oder Enamin des 2-substituierten Malondialdehyds in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie z.B. Methanol, bei einer Temperatur zwischen etwa Raumtemperatur und 120 °C.

Je nach angestrebtem Zielmolekül kann ausgehend von Verbindungen 106 und 109 zunächst -ZR¹ eingeführt und anschliessend der Rest R^a zu R^b modifiziert werden oder aber ein umgekehrtes Aufbauschema verwendet werden.



Gemäß Schema 15 können Verbindungen der allgemeinen Formel 113 aus Verbindungen der allgemeinen Formel 99 dadurch erhalten werden, daß zunächst der sekundäre Alkohol mit einer den Rest $Z-R^1$ abgebenden Verbindung alkyliert wird, wobei gegebenenfalls der
5 weitere Aufbau des gewünschten Substituenten in einer späteren Stufe der Reaktionssequenz erfolgen kann. Die Alkylierung des sekundären Alkohols erfolgt nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie einem Äther, z.B. Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyäthan, oder
10 Dimethylformamid, mit Hilfe einer alkoholatbildenden Base, z.B. Natriumhydrid, bei einer Temperatur zwischen etwa 0 °C und 40 °C und unter Verwendung eines Halogenids, vorzugsweise Chlorids oder Bromids, oder eines Sulfonsäureesters, z.B. eines Mesylats oder Tosylats als $Z-R^1$ abgebende Verbindung.

15 Die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel 111 mit Hydroxylamin in Gegenwart einer Base, wie z.B. Natriummethylat, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 40 °C und 100 °C, ergibt Amidoxime der allgemeinen Formel 112. Verbindungen der allgemeinen Formel 113 werden erhalten, indem
20 reaktionsfähige funktionelle Derivate einer Carbonsäure der allgemeinen Formel 118 mit einem Amidoxim der Formel 112 umgesetzt werden. Die Reaktion erfolgt zweckmäßigerweise durch mehrstündiges Erhitzen auf etwa 70 °C bis 130 °C in einem inerten Lösungsmittel, z.B. in Dimethylformamid. Das intermediär gebildete,
25 nicht-cyclisierte Kondensationsprodukt cyclisiert spontan unter den gegebenen Reaktionsbedingungen. Als reaktionsfähige funktionelle Derivate der Carbonsäure der allgemeinen Formel 118 können die entsprechenden Imidazole eingesetzt werden, welche nach an sich bekannten Verfahren aus den entsprechenden freien Carbonsäuren
30 hergestellt werden können, z.B. durch Umsetzung mit 1,1'-Carbonyldiimidazol in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. in Dimethylformamid. Weiterhin können als reaktionsfähige funktionelle Derivate der Carbonsäure auch Carbonsäurechloride eingesetzt werden, welche sich aus den entsprechenden freien
35 Carbonsäuren mittels Thionylchlorid oder Oxalylchlorid herstellen lassen.

Gemäß Schema 15 können Verbindungen der allgemeinen Formel 116 aus Verbindungen der allgemeinen Formel 114 dadurch erhalten werden, daß zunächst, wie bereits oben erwähnt, durch Alkylierung Verbindungen der allgemeinen Formel 115 hergestellt werden. Diese
5 werden dann in reaktionsfähige, funktionelle Derivate der Carbonsäure überführt und mit Hydraziden der allgemeinen Formel 119 umgesetzt. Die Reaktion erfolgt zweckmäßigerweise bei Raumtemperatur bis 50 °C in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. in Dimethyl-
formamid. Das dabei entstehende nicht-cyclisierte Kondensations-
10 produkt kann isoliert werden, um dann durch mehrstündiges Erhitzen mit Polyphosphorsäure bei ca. 100 °C zu Verbindungen der allgemeinen Formel 116 cyclisiert zu werden.

Gemäß Schema 15 können Verbindungen der allgemeinen Formel 117 aus Verbindungen der allgemeinen Formel 115 dadurch erhalten
15 werden, daß reaktionsfähige, funktionelle Derivate der Carbonsäure mit Amidoximen der allgemeinen Formel 120 umgesetzt werden. Die Reaktion erfolgt zweckmäßigerweise durch mehrstündiges Erhitzen auf etwa 70 °C bis 130 °C in einem inerten Lösungsmittel, z.B. in Dimethylformamid. Das intermediär gebildete, nicht-cyclisierte
20 Kondensationsprodukt cyclisiert spontan unter den gegebenen Reaktionsbedingungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 114, 118 - 120 gehören allgemein bekannten Verbindungsklassen an und sind daher für jeden Fachmann ohne weiteres zugänglich.

25 Im weiteren lassen sich Verbindung der allgemeinen Formel II, bei welchen R² die Bedeutung eines 5-gliedrigen aromatischen Restes hat, auch in enger Anlehnung an die in Schema 12 beschriebene Aufbausequenz herstellen, wobei das spezifisch funktionalisierte 6-gliedrige aromatische Synthon 82 durch ein entsprechendes 5-
30 gliedriges aromatisches Synthon ersetzt werden muss.

Piperidine der allgemeinen Formel I können auch in optisch reiner Form dargestellt werden. Die Trennung in Antipoden kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen entweder vorzugsweise auf einer synthetisch frühen Stufe durch Salzbildung mit einer optisch
35 aktiven Säure wie zum Beispiel (+)- oder (-)-Mandelsäure und

Trennung der diastereomeren Salze durch fraktionierte Kristallisation oder vorzugsweise auf einer eher späten Stufe durch Derivatisierung mit einem chiralen Hilfsbaustein, wie zum Beispiel (+)- oder (-)-Camphansäurechlorid, und Trennung der diastereomeren Produkte
5 durch Chromatographie und/oder Kristallisation und anschließende Spaltung der Bindung zum chiralen Hilfsstoff. Die reinen diastereomeren Salze und Derivate können zur Bestimmung des absoluten Konfiguration des enthaltenen Piperidines mit gängigen spektroskopischen Methoden analysiert werden, wobei die X-Ray
10 Spektroskopie an Einkristallen eine besonders geeignete Methode darstellt.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze weisen hemmende Wirkung des natürlichen Enzyms Renin auf. Letzteres gelangt aus den Nieren in das Blut und
15 bewirkt dort die Spaltung von Angiotensinogen unter Bildung des Dekapeptids Angiotensin I, das dann in der Lunge, den Nieren und anderen Organen zum Octapeptid Angiotensin II gespalten wird. Angiotensin II erhöht den Blutdruck sowohl direkt durch arterielle Konstriktion, als auch indirekt durch die Freisetzung des Natrium-
20 ionen zurückhaltenden Hormons Aldosteron aus den Nebennieren, womit ein Anstieg des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens verbunden ist. Dieser Anstieg ist auf die Wirkung von Angiotensin II selber oder des daraus als Spaltprodukt gebildeten Heptapeptids Angiotensin III zurückzuführen. Hemmer der enzymatischen
25 Aktivität von Renin bewirken eine Verringerung der Bildung von Angiotensin I und als Folge davon die Bildung einer geringeren Menge von Angiotensin II. Die verminderte Konzentration dieses aktiven Peptid-Hormons ist die unmittelbare Ursache für die blutdrucksenkende Wirkung von Renin-Hemmern.

30 Die in-vitro-Potenz von Renin-Hemmern kann, wie bereits von W.Fischli et al. in Hypertension Vol.18 (1), 22-31 (1991) oder in Hypertension Vol.22 (1), 9-17 (1993) beschrieben, experimentell mittels der nachstehend beschriebenen Tests gezeigt werden. Die Tests werden in analoger Weise zu denen von D.T.Pals et al. in Hypertension Vol.8,
35 1105-1112 (1986) oder J.Boger et al. in J.Med.Chem. 28 1779-1790 (1985) oder J.F.Dellaria et al. in J.Med.Chem. 30, 2137-2144 (1987) oder

T.Kokubu et al. in Biochem.Biophys.Res.Comm. 118, 929-933 (1984) beschrieben durchgeführt.

In vitro-Test mit reinem Human-Renin

Der Test wird in Eppendorf Röhrchen durchgeführt. Die
5 Inkubationsmischung besteht aus (1) 100 µl Human-Renin in Puffer A
(0.1M Natriumphosphatlösung, pH 7.4, enthaltend 0.1% Rinder-
serumalbumin, 0.1 % Natriumazid und 1 mM Aethylendiamin-
tetraessigsäure), genügend für eine Renin-Aktivität von 2-3 ng
Angiotensin I/ ml/Std.; (2) 145 µl Puffer A; (3) 30 µl von 10 mM
10 humanem Tetradeka-peptid-Reninsubstrat (hTD) in 10 mM Salzsäure;
(4) 15 µl Dimethylsulfoxid mit bzw. ohne Hemmer und (5) 10 µl einer
0.03 molaren Lösung von Hydroxychinolinsulfat in Wasser.

Die Proben werden drei Stunden bei 37°C bzw. 4°C in Triplikaten
inkubiert. 2 x 100 µl Proben pro Versuchsröhrchen werden dann
15 verwendet, um die Produktion von Angiotensin I via RIA (standard
radioimmunoassay; Clinical Assay solid phase kit) zu messen.
Kreuzreaktivitäten der verwendeten Antikörper im RIA sind:
Angiotensin I 100 %; Angiotensin II 0.0013 %; hTD (Angiotensin I-Val-
Ile-His-Ser-OH) 0.09 %. Die Produktion von Angiotensin I wird durch
20 die Differenz zwischen dem Versuch bei 37°C und demjenigen bei 4°C
bestimmt.

Folgende Kontrollen werden mitgeführt:

(a) Inkubation von hTD-Proben ohne Renin und ohne Hemmer bei 37°C
und 4°C. Die Differenz zwischen diesen beiden Werten ergibt den
25 Grundwert der Angiotensin I-Produktion.

(b) Inkubation von hTD-Proben mit Renin, jedoch ohne Hemmer bei
37°C und 4°C. Die Differenz zwischen diesen Werten ergibt den
Maximalwert der Angiotensin I-Produktion.

In jeder Probe wird von der ermittelten Angiotensin I-Produktion
30 der Grundwert der Angiotensin I-Produktion abgezogen. Die Differenz
zwischen dem Maximalwert und dem Grundwert ergibt den Wert der
maximalen Substrathydrolyse (=100%) durch Renin.

Die Resultate werden als IC₅₀-Werte angegeben, welche diejenige Konzentration des Hemmers bezeichnen, bei welcher die enzymatische Aktivität um 50% gehemmt wird. Die IC₅₀-Werte werden aus einer linearen Regressionskurve aus einem logit-log plot ermittelt.

- 5 Die in diesen Tests erhaltenen Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle

	<u>Verbindung</u>	<u>IC₅₀-Werte in µMol/l</u>
10	A	0.011
	B	0.026
	C	0.070
	D	0.040
	E	0.041
	F	0.057
15	G	0.033
	H	0.073
	I	0.317
	J	0.017
	K	2.600
	L	3.080
20	M	0.008
	N	0.012
	O	0.017
	P	0.006
	Q	0.005
	R	0.003
25	S	0.002
	T	0.005
	U	0.024
	V	0.002
	W	0.002
	X	0.003
30	Y	0.003
	Z	0.001

	AA	0.001
	BB	0.003
	CC	0.002
	DD	0.001
5	EE	0.0004
	FF	0.0006
	GG	0.001
	HH	0.006
	II	0.002
10	JJ	0.002
	KK	0.012
	LL	0.001
	MM	0.0005
	NN	0.001
15	OO	0.006
	PP	0.002
	QQ	0.002
	RR	0.270
	SS	132
20	TT	0.0005
	UU	0.0001
	VV	0.002
	WW	0.009
	XX	0.0008
25	YY	0.0005
	ZZ	0.00003

A = Thiophen-2-carbonsäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenoxy]-äthylester Hydrochlorid (Beispiel 58-4)

30 B = 2-Chlor-benzoesäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenoxy]-äthylester Hydrochlorid (Beispiel 54-2)

C = Benzoessäure (3RS,4RS)-2-[4-[3-[4-(2-Methoxy-benzyloxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthylester Hydrochlorid (Beispiel 55-2)

- D = (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethoxy)-piperidin (Beispiel 86-54)
- E = (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-
5 [1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin Trifluoracetat (Beispiel 86-34)
- F = (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-isoxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin Trifluoracetat (Beispiel 86-36)
- G = (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenylsulfanyl-propyl)-phenyl]-piperidin (Beispiel 86-19)
- 10 H = (3RS,4RS)-3-[4-[4-[2-(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-äthyl]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-1-ol (Beispiel 86-23)
- I = (3RS,4RS,5SR)-3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-5-propyl-piperidin (Beispiel 64)
- 15 J = (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Benzoyloxymethyl-phenyl)-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin (Beispiel 86-60)
- K = Benzoesäure (SR)- oder (RS)-1-[(3RS,4SR)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthylester Hydrochlorid (Beispiel 75 b)
- L = (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-3-(4-fluor-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan (Beispiel 84 e)
- 20 M = (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin
- N = 4-[2-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthyl]-morpholin Hydrochlorid (1:2) (Beispiel 90-07)
- 25 O = Gemisch des (RS)- und (SR)-3-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-propan-1,2-diols (Beispiel 90-08)
- P = Gemisch des (RS)- und (SR)-3-[2-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthoxy]-
30 propan-1,2-diol Hydrochlorides (1:1) (Beispiel 98)

Q = 1-[2-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthyl]-4-methyl-piperazin
Hydrochlorid (1:3) (Beispiel 90-13)

5 R = 1-[(3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthanon Hydrochlorid (1:1) (Beispiel 100)

S = (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-ol (Beispiel 109-04)

10 T = Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-[7-[(RS)-2,3-dihydroxy-propoxymethyl]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidins (Beispiel 106-02)

U = Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-[6-[(RS)-2,3-dihydroxy-propoxymethyl]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidins (Beispiel 106-01)

15 V = 4-[(3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-butan-1-ol (Beispiel 110-08)

W = 3-[(3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-propan-1-ol (Beispiel 110-07)

20 X = 1-[2-[(3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-äthyl]-4-methyl-piperazin (Beispiel 110-02)

Y = 4-[2-[(3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-äthyl]-morpholin (Beispiel 110-09)

25 Z = (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-methoxy-benzylloxy)-piperidin-5-ol (Beispiel 109-28)

AA = (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-methoxy-benzylloxy)-piperidin (Beispiel 109-27)

BB = (3SR,4RS,5RS)-4-[2-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethoxy]-äthyl]-morpholin (Beispiel 149-04)

5 CC = (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin (Beispiel 148)

DD = [3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-carbaminsäure (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethylester (Beispiel 150-01)

10 EE = (3SR,4RS,5RS)-4-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethylsulfanyl]-pyridin (Beispiel 149-02)

FF = 2-(4-Cyclohexyl-butoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin (Beispiel 139-03)

15 GG = (3'RS,4'RS)-6-(3-Cyclohexyl-propoxy)-3'-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin (Beispiel 140-01)

HH = (3SR,4RS,5RS)-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-yl]-methanol Hydrochlorid (Beispiel 149-01)

20 II = (3SR,4RS,5RS)-N-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethyl]-N,N',N'-trimethyl-äthan-1,2-diamin (Beispiel 149-06)

25 JJ = (3SR,4RS,5RS)-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethyl]-diäthyl-amin (Beispiel 149-05)

KK = 1-[(3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(2-morpholin-4-yl-äthoxymethyl)-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthanon (Beispiel 101)

30 LL = (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin (Beispiel 123-27)

MM = (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3,4,5-trimethoxy-benzylloxy)-piperidin (Beispiel 109-29)

NN = (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-piperidin
5 Hydrochlorid (Beispiel 149-07)

OO = (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzylloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin (Beispiel 120-07)

PP = 2-(7-((3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-naphthalin-2-ylmethoxy)-äthanol (Beispiel 106-03)

10 QQ = 7-((3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-naphthalin-2-ylmethyl)-dimethyl-amin (Beispiel 106-03)

RR = (3R,4R)-3-(4-Benzylloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin (Beispiel 154-06)

15 SS = (3S,4S)-3-(4-Benzylloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin (Beispiel 154-07)

TT = (3'RS,4'RS)-3'-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-6-[3-(2-methoxybenzylloxy)-propoxy]-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin (Beispiel 140-02)

20 UU = (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzylloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin (Beispiel 123-32)

VV = (3SR,4RS,5RS)-1-[4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethyl]-imidazolidin-2-on (Beispiel 149-08)

25 WW = (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzylloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-7-ylmethoxy)-piperidin (Beispiel 120-10)

XX = (3RS,4RS)-3-(Isochinolin-7-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzylloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin (Beispiel 120-11)

YY = (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzylloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy)-piperidin (Beispiel 120-12)

ZZ = (3RS,4SR,5SR)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-5-ol (Beispiel 112-11)

Die Verbindungen der Formel I sowie deren pharmazeutisch
5 verwendbare Salze können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können enteral, wie oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, nasal, z.B. in Form von Nasensprays,
10 oder rektal, z.B. in Form von Suppositorien, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral, wie intramuskulär oder intravenös, z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln können die Verbindungen der Formel I sowie ihre
15 pharmazeutisch verwendbaren Salze mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipientien verarbeitet werden. Als solche Excipientien kann man z.B. für Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln, Laktose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden.

20 Für Weichgelatine kapseln eignen sich als Excipientien z.B. vegetabile Öle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole etc.

Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser. Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose etc.

25 Für Injektionslösungen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin, vegetabile Öle, Gallensäuren, Lecithin etc.

Für Suppositorien eignen sich als Excipientien z.B. natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, halbflüssige oder flüssige Polyole etc.

30 Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, viskositätserhöhende Stoffe, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des

osmotischen Druckes, Puffer, Uebersugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

5 Erfindungsgemäss kann man die Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren pharmazeutisch verwendbare Salze bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, sowie Glaukom, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz und Restenosen verwenden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können auch in
10 Kombination mit einem oder mehreren cardiovascular wirksamen Mitteln, z.B. α - und β -Blockern wie Phentolamin, Phenoxybenzamin, Prazosin, Terazosin, Tolazine, Atenolol, Metoprolol, Nadolol, Propranolol, Timolol, Carteolol etc.; Vasodilatoren wie Hydralazin, Minoxidil, Diazoxid, Nitroprussid, Flosequinan etc.; Calcium-
15 Antagonisten wie Amrinon, Bencyclan, Diltiazem, Fendilin, Flunarizin, Nicardipin, Nimodipin, Perhexilen, Verapamil, Gallopamil, Nifedipin etc.; ACE-Hemmern wie Cilazapril, Captopril, Enalapril, Lisinopril etc.; Kalium-Aktivatoren wie Pinacidil; anti-Serotoninergica wie Ketanserin; Thromboxan-Synthetasehemmern;
20 Angiotensin II Antagonisten; sowie Diuretica wie Hydrochlorothiazid, Chlorothiazid, Acetazolamid, Amilorid, Bumetanid, Benzthiazid, Ethacrynsäure, Furosemid, Indacrinon, Metolazon, Spironolacton, Triamteren, Chlorthalidon etc.; Sympatholytica wie Methyldopa, Clonidin, Guanabenz, Reserpin; und anderen Mitteln, die für die
25 Behandlung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz oder mit Diabetes oder Nierenerkrankungen wie akutem oder chronischem Nierenversagen verbundenen Gefässerkrankungen bei Mensch und Tier geeignet sind, verabreicht werden. Solche Kombinationen können
30 getrennt oder in Präparaten, die mehrere Komponenten enthalten, angewandt werden.

Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei oraler Verabreichung eine
35 Tagesdosis von etwa 3 mg bis etwa 3 g, vorzugsweise etwa 10 mg bis etwa 1 g, z.B. ungefähr 300 mg pro erwachsene Person (70 kg), verteilt auf vorzugsweise 1-3 Einzeldosen, die z.B. gleich gross sein können,

angemessen sein, wobei aber die angegebene obere Grenze auch überschritten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erweisen sollte. Ueblicherweise erhalten Kinder reduzierte Dosis ihrem Alter und Körpergewicht entsprechend geringere Dosis.

- 5 Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung erläutern, sie jedoch in keiner Weise einschränken. Alle Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben. Es werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

	BOC :	tert-Butoxycarbonyl
10	DME :	1,2-Dimethoxyäthan
	DMF :	Dimethylformamid
	TBAF :	Tetrabutylammoniumfluorid
	EDC :	N-Aethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid
15	THP :	Tetrahydropyranyl
	TROC :	Trichloräthoxycarbonyl
	TPTU:	O-(1,2-Dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N,N,N'N'-tetramethyl- uronium-tetrafluoroborat
20	HBTU:	O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N'N'-tetramethyluronium- hexafluorophosphat
	SEM:	2-(Trimethylsilyl)-äthoxymethyl

Beispiel 1

(a) Eine Lösung von 23.6 g (100 mMol) 1,3-Dibrombenzol in 250 ml absolutem Äther wurde auf -75° C abgekühlt. Es wurde innerhalb von 45 Minuten eine Lösung von 62.5 ml (100 mMol) n-Butyllithium (1.6 M in Hexan) tropfenweise zugegeben. Die entstandene Suspension wurde 2.5 Stunden lang bei -75° C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 19.0 g (100 mMol) 1-Benzyl-4-piperidon in 100 ml absolutem Äther innerhalb von 30 Minuten bei -70° C bis -75° C tropfenweise zugegeben und danach 2 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Gemisch zwischen Äther und gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 1:1-Gemisch von Methylenchlorid und Hexan als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 28.3 g (82% d.Th.) 1-Benzyl-4-(3-Bromphenyl)-piperidin-4-ol als gelbes Öl erhalten; MS: 345, 347 (M)⁺.

(b) Eine Lösung von 28.2 g (81.4 mMol) 4-(3-Bromphenyl)-piperidin-4-ol in 600 ml Toluol wurde mit 30 g (157 mMol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat versetzt und 4 Stunden am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 3N Natronlauge auf pH 10 gestellt. Danach wurde zunächst dreimal mit 500 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 200 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 1:1-Gemisch von Methylenchlorid und Hexan als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 9.5 g (36% d.Th.) 1-Benzyl-4-(3-bromphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin als leicht gelbes Öl erhalten; MS : 327, 329 (M+H)⁺.

(c) Zu einer Suspension von 9.5 g (28.9 mMol) 1-Benzyl-4-(3-bromphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin in 65 ml absolutem Dimethoxyäthan (DME) wurden bei Raumtemperatur portionsweise 3.15 g (83.3 mMol) Natriumborhydrid gegeben. Danach wurde bei 15-20° C eine Lösung von 17.7 ml (20.0 g 140.9 mMol) Bortrifluorid-Ätherat in 11 ml DME tropfenweise zugegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde bei 20-25° C eine

- Lösung von 18.3 g (326 mMol) Kaliumhydroxid in 100 ml Wasser innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Schließlich wurden bei 20-25° C innerhalb von 30 Minuten 55 ml 30%iger Wasserstoffperoxid-Lösung tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde die ausgefallene Borsäure abfiltriert. Anschließend wurde das Filtrat zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 1:1-Gemisch von Essigester und Methylenchlorid als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 6.3 g (63% d.Th.) (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(3-bromphenyl)-piperidin-3-ol als farbloses Öl erhalten. MS: 345, 347 (M)+.
- (d) Eine Lösung von 691 mg (2.00 mMol) (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(3-bromphenyl)-piperidin-3-ol in 3 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde mit 163 mg (2.20 mMol) Lithiumcarbonat versetzt und auf -50° C abgekühlt. Dazu wurde tropfenweise bei -50° C eine Lösung von 722 mg (4.00 mMol) Chlorameisensäure β -trimethylsilyläthylester [Synthesis 346 (1987)] in 4 ml Toluol gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 24 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Gemisch zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt (0.8 g) wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 470 mg (43% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(3-Bromphenyl)-3-(2-trimethylsilyl-äthoxycarbonyloxy)-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester als leicht gelbes Öl erhalten, das direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.
- (e) Eine Lösung von 470 mg (0.863 mMol) (3RS,4RS)-4-(3-Bromphenyl)-3-(2-trimethylsilyl-äthoxycarbonyloxy)-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester in 3 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde mit 2.65 ml (2.91 mMol) Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1.1M in THF) versetzt und 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch zwischen Methylenchlorid und gesättigter

Natriumcarbonat-Lösung verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt (440 mg) wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 6.5:1:0.1-Gemisch von Methylenchlorid, MeOH und 25%igem Ammoniak als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 180 mg (81% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(3-Bromphenyl)-piperidin-3-ol als leicht gelbes Öl erhalten. MS: 255, 257 (M)⁺.

(f) Eine Lösung von 180 mg (0.702 mMol) (3RS,4RS)-4-(3-Bromphenyl)-piperidin-3-ol in 1 ml absolutem Dimethylformamid wurde bei 0° C mit 0.1 ml (73 mg, 0.72 mMol) Triäthylamin versetzt. Dazu wurde bei 0° C eine Lösung von 167 mg (76.5 mMol) Di-tert-butyl-dicarbonat in 0.5 ml Dimethylformamid gegeben. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 20 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei 0.1 mm Hg bei 50-55° C abdestilliert. Anschließend wurde der erhaltene Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 4:1-Gemisch von Methylenchlorid und Essigester gereinigt. Es wurden 220 mg (92% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(3-Bromphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS: 299, 301 (M-C₄H₈)⁺.

(g) Eine Lösung von 168 mg (0.47 mMol) (3RS,4RS)-4-(3-Bromphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 157 mg (0.71 mMol) 2-Brommethylnaphthalin in 2 ml Dimethylformamid wurde mit 28 mg (0.7 mMol) Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Weißöl) versetzt und das Gemisch 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch zwischen Essigester und Wasser verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 1:4-Gemisch von Essigester und Hexan als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 173 mg (74% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(3-Bromphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS: 439, 441 (M-C₄H₈)⁺.

(h) Eine Lösung von 173 mg (0.35 mMol) (3RS,4RS)-4-(3-Bromphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 6 ml Methanol wurde mit 6 ml einer 2 N Lösung von Chlorwasserstoff in MeOH versetzt und 4 Stunden bei 50° C gerührt. Anschließend wurde
5 das Gemisch zwischen Essigester und einer 5%igen Natriumhydrogen-carbonat-Lösung verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 10:1:0.1-Gemisch von Methylenchlorid, MeOH und
10 25%igem Ammoniak als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 126 mg (91% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(3-Bromphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als leicht gelbes Öl erhalten. MS: 396, 398 (M+H)+.

Beispiel 2

In analoger Weise wie im Beispiel 1 (h) beschrieben, wurden
15 durch Abspaltung der BOC-Gruppe die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (3RS,4RS)-3-(4-Methoxy-benzyloxy)-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-(4-Methoxy-benzyloxy)-4-phenyl-piperidin als leicht gelbes Öl; MS: 298 (M+H)+;
- 20 2) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Bromphenyl-3-(4-methoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(4-Bromphenyl-3-(4-methoxy-benzyloxy)-piperidin als farloses Öl; MS: 376, 378 (M+H)+;
- 3) - aus (3RS,4RS)-3-(4-Methoxy-benzyloxy)-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das
25 (3RS,4RS)-3-(4-Methoxy-benzyloxy)-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperidin als farbloses Öl ; MS: 366 (M+H)+;
- 4) - aus (3RS,4RS)-3-(4-Methoxy-benzyloxy)-4-p-tolyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-(4-Methoxy-benzyloxy)-4-p-tolyl-piperidin als farbloser Festkörper; MS: 312 (M+H)+;
- 30 5) - aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-phenyl-piperidin als leicht gelbes Öl; MS: 318 (M+H)+;

- 6) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Bromphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(4-Bromphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS: 396, 398 (M+H)+;
- 5 7) - aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(3-trifluormethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(3-trifluormethyl-phenyl)-piperidin als farbloses Öl; MS: 386 (M+H)+;
- 10 8) - aus (3RS,4RS)-4-Cyclohexyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-Cyclohexyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als leicht gelbes Öl; MS: 324 (M+H)+;
- 15 9) - aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-p-tolyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-p-tolyl-piperidin als farbloser Festkörper; MS: 332 (M+H)+;
- 10) - aus (3RS,4RS)-4-Naphthalin-2-yl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-Naphthalin-2-yl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Öl; MS: 367 (M)+;
- 20 11) - aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-piperidin als farbloses Öl; MS: 372 (M+H)+;
- 25 12) - aus (3RS,4RS)-4-Naphthalin-1-yl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-Naphthalin-1-yl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS: 367 (M)+;
- 30 13) - aus (3RS,4RS)-4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Harz; MS: 377 (M)+;
- 14) - aus (3RS,4RS)-4-Acenaphthen-5-yl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-Acenaphthen-5-

yl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS: 394 (M+H)⁺;

15 15) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)-3-(3-phenoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)-3-(3-phenoxy-benzyloxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS: 394, 396 (M+H)⁺;

16) - aus (3RS,4SR)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4SR)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-phenyl-piperidin Hydrochlorid als farbloses Pulver; MS: 318 (M+H)⁺.

10 Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Verbindungen wurden wie folgt hergestellt:

In analoger Weise wie in Beispiel 1 (b)-(c) und (f)-(g) beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

15 (a) Aus 4-Phenyl-piperidin-4-ol wurde durch Elimination das 4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin als leicht gelbes Öl erhalten; MS: 159 (M)⁺. Die anschließende Hydroborierung ergab das (3RS,4RS)-4-Phenyl-piperidin-3-ol als farblosen Festkörper; MS: 177 (M)⁺. Die Einführung der BOC-Gruppe lieferte den (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS: 277 (M)⁺.
20 Nach der Alkylierung mit 4-Methoxybenzylbromid wurde der (3RS,4RS)-3-(4-Methoxy-benzyloxy)-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS: 340 (M-C₄H₉)⁺.

25 (b) Aus 4-(4-Bromphenyl)-piperidin-4-ol wurde durch Elimination das 4-(4-Bromphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin als leicht gelber Festkörper erhalten; MS: 237, 239 (M)⁺. Die anschließende Hydroborierung ergab das (3RS,4RS)-4-(4-Bromphenyl)-piperidin-3-ol als farblosen Festkörper; MS: 255, 257 (M)⁺. Einführung der BOC-Gruppe lieferte den (3RS,4RS)-4-(4-Bromphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS: 299, 301 (M-C₄H₉)⁺. Nach der Alkylierung
30 mit 4-Methoxybenzylbromid wurde der (3RS,4RS)-4-(4-Bromphenyl)-3-(4-Methoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS: 418, 420 (M-C₄H₉)⁺.

(c) Aus 4-(3-Trifluormethylphenyl)-piperidin-4-ol wurde durch Elimination das 4-(3-Trifluormethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin als farbloser Festkörper erhalten; MS: 227 (M)⁺. Die anschließende Hydroborierung ergab das (3RS,4RS)-4-(3-Trifluormethylphenyl)-piperidin-3-ol als farblosen Festkörper; MS: 245 (M)⁺. Die Einführung der BOC-Gruppe lieferte den (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS: 289 (M-C₄H₉)⁺. Nach der Alkylierung mit 4-Methoxybenzylbromid wurde der (3RS,4RS)-3-(4-Methoxy-benzyloxy)-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS: 408 (M-C₄H₉)⁺.

(d) Aus 1-Benzyl-4-(p-tolyl)-piperidin-4-ol wurde durch Elimination das 1-Benzyl-4-(p-tolyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin als leicht gelber Festkörper erhalten; MS: 263 (M)⁺. Die anschließende Hydroborierung ergab das (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(p-tolyl)-piperidin-3-ol als farblosen Festkörper; MS: 281 (M)⁺.

(e) Eine Lösung von 2.5 g (8.9 mMol) (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(p-tolyl)-piperidin-3-ol in 100 ml Methanol wurde bei Raumtemperatur während 18 Stunden unter Verwendung eines Palladium(10%ig)-Kohle-Katalysators bei 5 bar hydriert. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator abfiltriert, mit Methanol gewaschen und die erhaltene Lösung unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 5:1:0.1-Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 1.15 g (68% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(p-tolyl)-piperidin-3-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS: 191 (M)⁺.

(f) Durch Einführung der BOC-Gruppe wurde aus dem (3RS,4RS)-4-(p-tolyl)-piperidin-3-ol der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(p-tolyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS: 291 (M)⁺. Nach der Alkylierung 4-Methoxybenzylbromid wurde der (3RS,4RS)-3-(4-Methoxy-benzyloxy)-4-(p-tolyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS: 354 (M-C₄H₉)⁺.

In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- (g) Durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethylnaphthalin wurde der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS: 417 (M)⁺.
- 5 (h) Durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Bromphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethyl-naphthalin wurde der (3RS,4RS)-4-(4-Bromphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS: 495, 497 (M)⁺.
- 10 (i) Durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(3-Trifluormethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethyl-naphthalin wurde der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(3-trifluormethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS: 485 (M)⁺.
- 15 (j) Eine Lösung von 4.0 g (13.8 mMol) (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters in 100 ml Methanol wurde bei 100° C während 18 Stunden unter Verwendung eines Rhodium(5%ig)-Aluminiumoxid-Katalysators bei 150 bar hydriert. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator abfiltriert, mit Methanol gewaschen und die
- 20 erhaltene Lösung unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 4:1-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 2.32 g (59% d.Th.) (3RS,4RS)-4-Cyclohexyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-
- 25 butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS: 283 (M)⁺.
- (k) Durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-Cyclohexyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethyl-naphthalin wurde der (3RS,4RS)-4-Cyclohexyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Öl
- 30 erhalten; MS: 423 (M)⁺.
- (l) Durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(p-tolyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethylnaphthalin wurde der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-p-tolyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS: 431 (M)⁺.

Die weiteren Ausgangsstoffe wurden wie folgt erhalten:

- (m) Aus 2-Bromnaphthalin und 1-Benzyl-4-piperidon wurde in analoger Weise zu Beispiel 1 (a) das 1-Benzyl-4-naphthalin-2-yl-piperidin-4-ol als leicht gelbes Öl erhalten; MS: 317 (M)⁺. Die Elimination, in analoger Weise wie im Beispiel 1 (b) beschrieben, lieferte das 1-Benzyl-4-naphthalin-2-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin als leicht braunes Öl; MS: 299 (M)⁺. Die folgende Abspaltung der Benzylgruppe, analog zu Beispiel 1 (d), ergab den 4-Naphthalin-2-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester als farblosen Festkörper; MS: 325 (M-C₂H₄)⁺. Durch Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran, analog zu Beispiel 1 (e) wurde das 4-Naphthalin-2-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin als farbloser Festkörper erhalten; MS: 209 (M)⁺. Die anschließende Hydroborierung, in analoger Weise wie Beispiel 1 (c) beschrieben, ergab das (3RS,4RS)-Naphthalin-2-yl-4-piperidin-3-ol als farblosen Festkörper; MS: 227 (M)⁺. Die Einführung der BOC-Gruppe, in Analogie zu Beispiel 1 (f), lieferte den (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-naphthalin-2-yl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS: 327 (M)⁺. Nach der Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin, in analoger Weise zu dem im Beispiel 1 (g) beschriebenen Verfahren, wurde der (3RS,4RS)-4-Naphthalin-2-yl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS: 467 (M)⁺.
- (n) In analoger Weise wie in Beispiel 2 (e) beschrieben, wurde durch katalytische Hydrierung von (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-naphthalin-2-yl-piperidin-3-ol das (3RS,4RS)-4-(5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalin-2-yl)-piperidin-3-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS: 231 (M)⁺. Die Einführung der BOC-Gruppe, in analoger Weise wie Beispiel 1 (f) beschrieben, lieferte den (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS: 331 (M)⁺. Nach der Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin, in analoger Weise zu dem im Beispiel 1 (g) beschriebenen Verfahren, wurde der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS: 471 (M)⁺.
- (o) Aus 1-Benzyl-4-naphthalin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (EP-A-372 776) wurde durch Hydroborierung, in analoger Weise wie Beispiel 1(c)

- beschrieben, das (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-naphthalin-1-yl-piperidin-3-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS: 317 (M)⁺. In analoger Weise wie in Beispiel 2 (e) beschrieben, wurde die Benzylgruppe durch katalytische Hydrierung [Palladium(10%)-Kohle, Äthanol, 80° C, 24 Stunden, 50 bar, 21% d.Th.] entfernt. Das (3RS,4RS)-4-Naphthalin-1-yl-piperidin-3-ol wurde als beiger Festkörper erhalten; MS: 227 (M)⁺. Die Einführung der BOC-Gruppe, in analoger Weise wie Beispiel 1 (f) beschrieben, lieferte den (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-naphthalin-1-yl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS: 327 (M)⁺.
- 10 Nach der Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin, in Analogie zu dem im Beispiel 1 (g) beschriebenen Verfahren, wurde der (3RS,4RS)-4-Naphthalin-1-yl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS: 467 (M)⁺.
- (p) Aus 1-Benzyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (JP 15 60 146 872) wurde durch Hydroborierung, in analoger Weise wie Beispiel 1 (c) beschrieben, das (3RS,4RS)-1-Benzyl-(3,4-dimethoxy-phenyl)-piperidin-3-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS: 327 (M)⁺. In analoger Weise wie in Beispiel 2 (e) beschrieben, wurde die Benzylgruppe durch katalytische Hydrierung [Palladium(10%)-Kohle, 20 Methanol, Raumtemperatur, 18 Stunden, 5 bar, 81% d.Th.] entfernt. Das (3RS,4RS)-4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-piperidin-3-ol wurde als farbloser Festkörper erhalten; MS: 237 (M)⁺. Die Einführung der BOC-Gruppe, in analoger Weise wie Beispiel 1(f) beschrieben, lieferte den (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure 25 tert-butylester als leicht gelbes Öl; MS: 337 (M)⁺. Nach der Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin, in Analogie zu dem im Beispiel 1 (g) beschriebenen Verfahren, wurde der (3RS,4RS)-4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS: 477 (M)⁺.
- 30 (q) Aus 5-Brom-acenaphten und 1-Benzyl-4-piperidon wurde in analoger Weise zu Beispiel 1 (a) das 4-Acenaphten-5-yl-1-benzyl-piperidin-4-ol als gelbes Öl erhalten; MS: 343 (M)⁺. Die Elimination, in analoger Weise wie im Beispiel 1 (b) beschrieben, lieferte das 4-Acenaphten-5-yl-1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin als leicht braunes 35 Öl; MS: 325 (M)⁺. Die anschließende Hydroborierung, in analoger Weise wie Beispiel 1 (c) beschrieben, ergab das (3RS,4RS)-1-Benzyl-

acenaphten-5-yl-4-piperidin-3-ol als gelbes Öl; MS: 343 (M)⁺. In analoger Weise wie in Beispiel 2 (e) beschrieben, wurde die Benzylgruppe durch katalytische Hydrierung [Palladium(10%)-Kohle, Methanol, Raumtemperatur, 18 Stunden, 5 bar, 95% d.Th.] entfernt. Das
5 (3RS,4RS)-4-Acenaphten-5-yl-piperidin-3-ol wurde als farbloser Festkörper erhalten; MS: 253 (M)⁺. Die Einführung der BOC-Gruppe, in analoger Weise wie Beispiel 1 (f) beschrieben, lieferte den (3RS,4RS)-4-Acenaphten-5-yl-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS: 353 (M)⁺. Nach der Alkylierung mit 2-
10 Brommethylnaphthalin, in Analogie zu dem im Beispiel 1(g) beschriebenen Verfahren, wurde der (3RS,4RS)-4-Acenaphten-5-yl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelber Festkörper erhalten; MS: 493 (M)⁺.

(r) Aus 4-(4-Chlorphenyl)-piperidin-4-ol wurde durch Elimination, in
15 analoger Weise wie im Beispiel 1 (b) beschrieben, das 4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin als leicht gelber Festkörper erhalten; MS: 193, 195 (M)⁺. Die Hydroborierung in analoger Weise wie Beispiel 1 (c) ergab das (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)-piperidin-3-ol als farblosen Festkörper; MS: 211, 213 (M)⁺. Die Einführung der BOC-Gruppe, in
20 analoger Weise wie Beispiel 1 (f) beschrieben, lieferte den (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS: 255, 257 (M-C₄H₈)⁺. Nach der Alkylierung mit 4-Phenoxybenzylchlorid, in Analogie zu dem im Beispiel 1 (g) beschriebenen Verfahren, wurde der (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)-3-(4-
25 Phenoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS: 437, 439 (M-C₄H₉)⁺.

(s) Durch Einführung der BOC-Gruppe wurde aus (3RS,4SR)-4-Phenyl-piperidin-3-ol [J.A.Gauthier et al., US 4132710] der (3RS,4SR)-3-Hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser
30 Festkörper erhalten; Smp.: 134-134.5 °C. Die anschließende Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin ergab den (3RS,4SR)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS: 417 (M)⁺.

Beispiel 3

130 mg (0.31 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurden in 5 ml Methanol gelöst, mit 5 ml einer 2N Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol versetzt und 4 Stunden bei 50° C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch zwischen Essigester und wäßriger 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt an Kieselgel mit einem 10:1:0.1-Gemisch von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 76 mg (78% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxy-benzyloxy)-piperidin als farbloses Öl erhalten. MS: 316 (M+H)+.

Der als Ausgangsstoff eingesetzte (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde wie folgt hergestellt:

(a) 20.0 g (93.6 mMol) 4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin Hydrochlorid wurden in 160 ml absolutem Dimethoxyäthan suspendiert. Es wurden portionsweise bei Raumtemperatur 10.6 g (280 mMol) Natriumborhydrid zugegeben. Danach wurde bei 15-20° C eine Lösung von 62 ml (500 mMol) Bortrifluorid-Ätherat in 30 ml Dimethoxyäthan tropfenweise zugegeben und 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde bei 20-25° C eine Lösung von 65 g (1.16 Mol) Kaliumhydroxid in 340 ml Wasser innerhalb von 60 Minuten zugetropft. Es wurden dann bei 20-25° C innerhalb von 30 Minuten 55 ml Wasserstoffperoxid-Lösung (30%ig) tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde die ausgefallene Borsäure abfiltriert. Anschließend wurde das Filtrat zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 3:1:0.1-Gemisch von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als

Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 9.1 g (50% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-piperidin-3-ol als farbloses Öl erhalten. MS: 195 (M)⁺.

(b) 4.10 g (21.0 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-piperidin-3-ol wurden in 35 ml absolutem Dimethylformamid gelöst. Dazu wurden bei 0° C 3.2 ml (23.0 mMol) Triäthylamin und anschließend tropfenweise eine Lösung von 5.04 g (23.1 mMol) Di-tert-butyl-dicarbonat in 15 ml Dimethylformamid gegeben. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 20 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei 0.1 mm Hg bei 50-55° C abdestilliert. Anschließend wurde der erhaltene Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt (7.09 g) wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 2:3-Gemisch von Essigester und Hexan als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 5.45 mg (88% d. Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten; MS: 239 (M - C₄H₉)⁺.

(c) 200 mg (0.68 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 159 mg (1.01 mMol) 4-Methoxybenzylchlorid wurden in 3 ml Dimethylformamid gelöst. Es wurden 40 mg (1.01 mMol) einer 60%igen Natriumhydridsuspension zugegeben, und das Gemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch zwischen Essigester und Wasser verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 1:3-Gemisch von Essigester und Hexan als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 250 mg (90% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxy-benzyl-oxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS: 358 (M - C₄H₉)⁺.

30

Beispiel 4

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

1) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(naphthalin-2-yl-methoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)- 4-(4-

Fluorphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)- piperidin als farbloses Öl;
MS: 336 (M+1)⁺;

2) - aus (3RS,4RS)-3-(3-Benzoyloxy-benzyloxy)-4-(4-fluorphenyl)-
piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-(3-Benzoyloxy-
benzyloxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin als farbloser Festkörper; MS: 392
(M+1)⁺;

3) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxy-chinazolin-2-
ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(4-
Fluorphenyl)-3-(4-methoxy-chinazolin-2-ylmethoxy)-piperidin als
farbloser Festkörper; MS: 368 (M+1)⁺;

4) - aus (3RS,4RS)-3-(Benzo[b]thiophen-5-ylmethoxy)-4-(4-fluor-
phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-
(Benzo[b]thiophen-5-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin als
farbloser Festkörper; MS: 342 (M+1)⁺;

5) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(indan-5-yl-methoxy)-
piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-
3-(indan-5-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS: 326
(M+1)⁺;

6) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(5,6,7,8-tetra-hydronaphthalin-
2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(4-
Fluor-phenyl)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin
als farbloser Festkörper; MS: 340 (M+1)⁺;

7) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(isochinolin-6-ylmethoxy)-
piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-
phenyl)-3-(isochinolin-6-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper
erhalten; MS: 337 (M+1)⁺.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Derivate wurden in
analoger Weise zu dem in Beispiel 3 (c) beschriebenen
Alkylierungsverfahren wie folgt erhalten:

- Aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1- carbonsäure
tert-butylester und 2-Naphthylmethylbromid der (3RS,4RS)-4-(4-

Fluorphenyl)-3-(naphthalin-2-yl-methoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Öl; MS: 436 (M+1)+;

5 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 3-Benzyl-oxo-benzylchlorid [J. Med. Chem. 31(3), 606 (1988)] der (3RS,4RS)-3-(3-Benzyl-oxo-benzyl)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper; MS: 492 (M+1)+;

10 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 2-Brommethyl-4-methoxy-chinazolin der (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxy-chinazolin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper; MS: 492 (M+1)+;

15 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 5-Brommethyl-benzo[b]thiophen [J. Med. Chem. 34(1), 65(1991)] der (3RS,4RS)-3-(Benzo[b]thiophen-5-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Harz; MS: 442 (M+1)+;

20 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 5-Chlormethylindan [Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 77, 792 (1988)] der (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(indan-5-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper; MS: 426 (M+1)+;

25 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 6-Chlormethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin [J. Chem. Soc. 684(1941)] der (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Harz; MS: 440 (M+1)+;

30 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 6-Brommethylisochinolin Hydrobromid der (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(isochinolin-6-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Harz; MS: 437 (M+1)+.

Die folgenden, als Alkylierungsmittel eingesetzten Verbindungen wurden wie folgt hergestellt:

2-Brommethyl-4-methoxy-chinazolin

- 5 (a) In analoger Weise zu dem für die Herstellung von 6-Brommethyl-chinoxalin [J. Het. Chem. 11, 595(1974)] aus 6-Methylchinoxalin beschriebenen Verfahren, wurde durch Bromierung von 2-Methyl-4-methoxy-chinazolin [Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 76, 401 (1957)] mit N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff das 2-Brommethyl-4-methoxy-chinazolin als leicht gelber Festkörper erhalten; MS: 252, 254 (M)⁺.

6-Brommethyl-isochinolin Hydrobromid

- 10 (b) Aus Isochinolin-6-carbonsäure [J. Am. Chem. Soc. 61, 183(1939)] wurde durch Veresterung mit Äthanol/Schwefelsäure der Isochinolin-6-carbonsäureäthylester als farbloser Festkörper erhalten; MS: 201 (M)⁺. Die folgende Reduktion lieferte das 6-Isochinolin-methanol als gelben Festkörper, der direkt in die nächste Stufe eingesetzt wurde.
- 15 (c) Eine Lösung von 190 mg (1.19 mMol) 6-Isochinolin-methanol in 1 ml Eisessig wurde mit 2 ml 30%iger HBr in Eisessig versetzt und 45 Minuten bei 70°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, mit 20 ml Diäthyläther versetzt und 30 Min bei 0°C gerührt. Der entstandene Festkörper wurde abfiltriert, mit Diäthyläther gewaschen
- 20 und am Hochvakuum getrocknet. Es wurde das 6-Brommethyl-isochinolin Hydrobromid (73% d.Th.) als leicht brauner Festkörper erhalten; MS: 221, 223 (M)⁺.

Beispiel 5

- 25 70 mg (0.141 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β-trimethyl-silyläthylester wurden in 1.0 ml Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1M in Tetrahydrofuran) gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch zwischen Methylenchlorid und wässriger 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt, dann
- 30 die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Das Rohprodukt (72 mg) wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 10:1:0.1-Gemisch von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 41 mg (83%

d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper erhalten. MS: 352 (M+H)+.

5 Der als Ausgangsstoff eingesetzte (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester wurde wie folgt hergestellt:

(a) 17.87 g (82.64 mMol) 4-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäureäthylester [J.Agric.Chem Soc.Japan 24, 313 (1950)] wurden in 900 ml Methylenchlorid suspendiert, die Suspension auf 0-5° C abgekühlt und
10 anschließend mit 17.9 ml (91.02 mMol) 2-(Trimethylsilyl)-äthoxymethylchlorid (SEM-Chlorid) und 28.3 ml (165.31 mMol) N-Äthyl-diisopropylamin versetzt. Die gelbe Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck abdestilliert und das Rohprodukt (58
15 g) ohne weitere Aufarbeitung an Kieselgel unter Verwendung eines 3:2-Gemisches von Methylenchlorid und Hexan als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 15.81 g (99% d.Th.) 4-(2-Trimethylsilylethoxy-methoxy)-naphthalin-2-carbonsäureäthylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS: 322, 324 (M)+.

20 (b) Zu einer Suspension von 3.29 g (86.69 mMol) Lithium-aluminiumhydrid in 230 ml Diäthyläther wurden unter Argon bei -5 bis 0° C eine Lösung von 28.31 g (81.70 mMol) 4-(2-Trimethylsilyl-äthoxy-methoxy)-naphthalin-2-carbonsäureäthylester in 480 ml Diäthyläther innerhalb 90 Minuten tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch
25 wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde auf 0° C abgekühlt, tropfenweise mit 25 ml Essigester sowie 50 ml gesättigter Kalium-Natriumtartrat-Lösung versetzt. Es entstand eine leicht gelbliche Lösung mit weißem Niederschlag. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, vom
30 Niederschlag abdekantiert. Der Rückstand dreimal mit Diäthyläther aufgeschlämmt und jeweils das Lösungsmittel abdekantiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt
35 (26.4 g) wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 3:7-Gemisches von Essigester und Hexan chromatographiert. Es wurden 23.72 g (95%

d.Th.) [4- (2-Trimethylsilyl-äthoxymethoxy)- naphthalin- 2-yl]-methanol als leicht gelbes Öl erhalten; MS: 304 (M)⁺.

(c) 23.72 g (77.91 mMol) [4-(2-Trimethylsilyl-äthoxymethoxy)- naphthalin-2-yl]-methanol wurden in 350 ml Tetrachlorkohlenstoff
5 gelöst und die Lösung auf 0° C abgekühlt. Daraufhin wurden 350 ml Acetonitril und 26.54 g (101.2 mMol) Triphenylphosphin zugegeben. Die leicht gelbe Lösung wurde 30 Minuten bei 0° C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden weiter gerührt. Es wurden weitere 10.14 g (38.7 mMol) Triphenylphosphin zugegeben und das
10 Reaktionsgemisch 90 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wurde das Gemisch zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel unter
15 Verwendung eines 3:7-Gemisches von Methylenchlorid und Hexan als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 15.81 g (63% d.Th.) 2-Chlormethyl-4-(β-trimethylsilyläthoxymethoxy)-naphthalin als leicht gelbes Öl erhalten; MS: 322, 324 (M)⁺.

(d) Eine Lösung von 4.00 g (20.5 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-
20 piperidin-3-ol in 150 ml Äthanol wurde mit 2.80 g (26.4 mMol) Natriumcarbonat versetzt und zum Rückfluß gebracht. Es wurde innerhalb einer Stunde eine Lösung von 2.50 ml (21.1 mMol) Benzylbromid in 50 ml Äthanol tropfenweise zugegeben und danach 2 Stunden bei Rückflußtemperatur gehalten. Die blaßbräunliche Suspension wurde
25 filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Anschließend wurde der Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel unter
30 Verwendung eines 2:3-Gemisches von Essigester und Hexan als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 4.34 g (74% d.Th.) (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-3-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS: 285 (M)⁺.

(e) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch
35 Alkylierung von (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-3-ol mit 2-Chlormethyl-4-(β-trimethylsilyläthoxymethoxy)-naphthalin das

(3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-3-[4-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als leicht gelbes Öl erhalten; MS: 572 (M+H)+.

5 (f) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (d) beschrieben, wurde durch Abspaltung der Benzyl-Gruppe mittels Chlorameisensäure β -trimethylsilyläthylester aus dem (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-3-[4-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin der (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-yl-methoxy]-piperidine-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS: 626 (M+H)+.

(g) 4.65 g (7.43 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester wurden in 40 ml Methanol gelöst, mit 40 ml einer 2 N Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol versetzt und 90
15 Minuten bei 50° C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch zwischen Methylenchlorid und wäßriger 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Das Rohprodukt (6.8 g) wurde durch
20 Chromatographie an Kieselgel mit einem 3:7-Gemisch von Essigester und Hexan gereinigt. Es wurden 2.93 g (80% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester als farbloser Festkörper erhalten; MS: 496 (M+H)+.

25

Beispiel 6

In analoger Weise wie in Beispiel 5 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

1) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(1-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester das 4-(4-
30 Fluor-phenyl)-3-(1-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als leicht brauner Festkörper; MS : 351 (M)+;

2) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(5-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester das 4-(4-

Fluor-phenyl)-3-(5-hydroxy-naphthalin-2-yl-methoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 351 (M)+;

3) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(6-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester das 4-(4-Fluor-phenyl)-3-(6-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 351 (M)+;

4) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(7-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester das 4-(4-Fluor-phenyl)-3-(7-hydroxy-naphthalin-2-yl-methoxy)-piperidin als leicht brauner Festkörper; MS : 351 (M)+;

5) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(8-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester das 4-(4-Fluor-phenyl)-3-(8-hydroxy-naphthalin-2-yl-methoxy)-piperidin als leicht gelbes Harz; MS : 352 (M+H)+.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten β -Trimethylsilyläthyl-carbamate wurden in Analogie zu dem im Beispiel 5 (a)-(f) beschriebenen Verfahren wie folgt hergestellt:

(a) Aus 1-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäuremethylester [J. Chem. Soc. 309 (1948)] wurde durch Einführung der Schutzgruppe der 1-(2-Trimethylsilyläthoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäuremethylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS : 333 (M+H)+.

(b) Die Reduktion von 1-(2-Trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäuremethylester ergab das [1-(2-Trimethyl-silyläthoxy-methoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol als leicht gelbes Öl; MS : 305 (M+H)+.

(c) Die Chlorierung von [1-(2-Trimethylsilyläthoxy-methoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol lieferte das 2-Chlor-methyl-1-(β -trimethylsilyläthoxymethoxy)-naphthalin als farbloses Öl; MS : 322, 324 (M)+.

(d) Die Alkylierung von (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3-ol mit 2-Chlor-methyl-1-(β -trimethyl-silyläthoxy-methoxy)-naphthalin lieferte das (3RS,4RS)-1-Benzyl-3-(4-fluorphenyl)-3-[1-(2-

trimethylsilyläthoxy-methoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als leicht gelbes Öl; MS : 572 (M+H)⁺.

5 (e) Die Abspaltung der N-Benzylgruppe des (3RS,4RS)-1-Benzyl-3-(4-fluorphenyl)-3-[1-(2-trimethylsilyläthoxy-methoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidins mit Chlorameisensäure β -trimethylsilyl-äthylester ergab den 3RS, 4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[1-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidine-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester als farbloses Öl; MS : 626 (M+H)⁺.

10 (f) Die Abspaltung der SEM-Gruppe des (3RS, 4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[1-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidine-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylesters lieferte den (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(1-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester als farbloses Öl; MS : 494 (M-H)⁻.

15 (g) Aus 5-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure [Bull. Soc. Chim. Fr., 857 (1953)] wurde zunächst durch Veresterung mit Methanol/Schwefelsäure der 5-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäuremethylester als leicht gelber Festkörper erhalten; MS : 202 (M)⁺. Durch Einführung der Schutzgruppe wurde der 5-(2-Trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäuremethylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS : 333 (M+H)⁺.

20 (h) Die Reduktion des 5-(2-Trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäuremethylesters ergab das [5-(2-Trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol als leicht gelbes Öl ; MS : 305 (M+H)⁺.

(i) Die Chlorierung von [5-(2-Trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol lieferte das 2-Chlor-methyl-5-(β -trimethylsilyläthoxy-methoxy)-naphthalin als farbloses Öl; MS : 322, 324 (M)⁺.

30 (j) Die Alkylierung von (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3-ol mit 2-Chlor-methyl-5-(β -trimethylsilyläthoxy-methoxy)-naphthalin lieferte das (3RS,4RS)-1-Benzyl-3-(4-fluor-phenyl)-3-[5-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als leicht gelbes Öl; MS: 572 (M+H)⁺.

- (k) Die Abspaltung der N-Benzylgruppe des (3RS,4RS)-1-Benzyl-3-(4-fluor-phenyl)-3-[5-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidins mit Chlorameisensäure β -trimethylsilyl-äthylester ergab den (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[5-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyl-äthylester als farbloses Öl; MS : 626 (M+H)⁺.
- (l) Die Abspaltung der SEM-Gruppe in (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[5-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyl-äthylester lieferte den (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(5-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyl-äthylester als farbloses Öl; MS : 494 (M-H)⁻.
- (m) Aus 6-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäureäthylester [J. Chem. Soc. 123, 1654 (1923)] wurde durch Einführung der Schutzgruppe der 6-(2-Trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäureäthylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS : 346 (M)⁺.
- (n) Die Reduktion von 6-(2-Trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäureäthylester ergab das [6-(2-Trimethylsilyl-äthoxy-methoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol als farblosen Festkörper; MS : 304 (M)⁺.
- (o) Die Chlorierung von [6-(2-Trimethylsilyl-äthoxy-methoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol lieferte das 6-Chlormethyl-2-(β -trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin als farbloses Öl; MS : 322, 324 (M)⁺.
- (p) Die Alkylierung von (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3-ol mit 6-Chlormethyl-2-(β -trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin lieferte das (3RS,4RS)-1-Benzyl-3-(4-fluorphenyl)-3-[6-(2-trimethyl-silyl-äthoxy-methoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als leicht gelbes Öl; MS : 572 (M+H)⁺.
- (q) Die Abspaltung der N-Benzylgruppe des (3RS,4RS)-1-Benzyl-3-(4-fluorphenyl)-3-[6-(2-trimethyl-silyl-äthoxy-methoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidins mit Chlorameisensäure β -trimethylsilyl-äthylester ergab den (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[6-(2-trimethyl-silyl-äthoxy-methoxy)-naphthalin-2-yl-methoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyl-äthylester als farbloses Öl; MS : 626 (M+H)⁺.

- (r) Die Abspaltung der SEM-Gruppe des (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[6-(2-trimethylsilyläthoxy-methoxy)-naphthalin-2-yl-methoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylesters lieferte den (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(6-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester als farbloses Harz; MS : 495 (M)⁺.
- (s) Aus 7-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure [Bull. Soc. Chim. Fr., 573 (1952)] wurde zunächst durch Veresterung mit Methanol/Schwefelsäure der 7-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäuremethylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 202 (M)⁺. Die Einführung der Schutzgruppe lieferte den 7-(2-Trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäuremethylester als leicht gelbes Öl; MS : 332 (M)⁺.
- (t) Die Reduktion des 7-(2-Trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäuremethylesters ergab das [7-(2-Trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol als leicht gelbes Öl ; MS : 304 (M)⁺.
- (u) Die Chlorierung von [7-(2-Trimethylsilyl-äthoxy-methoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol lieferte das 2-Chlormethyl-7-(β -trimethylsilyläthoxymethoxy)-naphthalin als leicht gelbes Öl; MS : 322, 324 (M)⁺.
- (v) Die Alkylierung des (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3-ols mit 2-Chlormethyl-7-(β -trimethylsilyläthoxymethoxy)-naphthalin lieferte das (3RS,4RS)-1-Benzyl-3-(4-fluor-phenyl)-3-[7-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als leicht gelbes Öl; MS : 572 (M+H)⁺.
- (w) Die Abspaltung der N-Benzylgruppe des (3RS,4RS)-1-Benzyl-3-(4-fluor-phenyl)-3-[7-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidins mit Chlorameisensäure β -trimethylsilyläthylester ergab den (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[7-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester als farbloses Öl; MS : 626 (M+H)⁺.
- (x) Die Abspaltung der SEM-Gruppe des (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[7-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylesters lieferte den (3RS,4RS)-4-(4-

Fluorphenyl)-3-(7-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester als leicht gelbes Öl; MS : 495 (M)⁺.

5 (y) Aus 8-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure [Bull. Soc. Chim. Fr., 857 (1953)] wurde zunächst durch Veresterung mit Methanol/Schwefelsäure der 8-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäuremethylester als leicht gelber Festkörper erhalten; MS : 202 (M)⁺. Die Einführung der Schutzgruppe lieferte den 8-(2-Trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäuremethylester als farblosen Festkörper; MS :
10 274 [M-(C₂H₄+CH₂O)]⁺.

(z) Die Reduktion des 8-(2-Trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäuremethylesters ergab das [8-(2-Trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol als farbloses Öl ; MS : 304 (M)⁺.

15 (aa) Die Chlorierung von [8-(2-Trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol lieferte das 2-Chlormethyl-8-(2-trimethylsilyläthoxy-methoxy)-naphthalin als leicht gelbes Öl; MS : 322, 324 (M)⁺.

20 (bb) Die Alkylierung des (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-3-ols mit 2-Chlormethyl-8-(2-trimethylsilyläthoxy-methoxy)-naphthalin lieferte das (3RS,4RS)-1-Benzyl-3-(4-fluor-phenyl)-3-[8-(2-trimethylsilyläthoxy-methoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als leicht gelbes Öl; MS : 572 (M+H)⁺.

25 (cc) Die Abspaltung der N-Benzylgruppe des (3RS,4RS)-1-Benzyl-3-(4-fluor-phenyl)-3-[8-(2-trimethylsilyläthoxy-methoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidins mit Chlorameisensäure β -trimethylsilyläthylester ergab den (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[8-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-yl-methoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester als farbloses Öl; MS : 626 (M+H)⁺.

30 (dd) Die Abspaltung der SEM-Gruppe des (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[8-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-yl-methoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylesters lieferte den (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(8-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-

piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester als farbloses Öl; MS : 494 (M-H)⁻.

Beispiel 7

5 In analoger Weise wie in den Beispielen 3 bzw. 5 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

1) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin

10 In analoger Weise wie in den Beispielen 3 und 5 (g) beschrieben, wurde durch Abspaltung der beiden Schutzgruppen mit methanolischer Salzsäure aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[3-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-yl-methoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3-hydroxy-naphthalin-2-yl-methoxy)-piperidin als farbloser Festkörper erhalten; MS : 351 (M)⁺.

15 Der als Ausgangssubstanz eingesetzte (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[3-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde wie folgt hergestellt:

20 (a) In analoger Weise wie in Beispiel 5 (a) beschrieben, wurde durch Einführung der Schutzgruppe aus dem 3-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure methylester der 3-(2-Trimethylsilyl-äthoxy-methoxy)-naphthalin-2-carbonsäure methylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS: 274 (M-(C₂H₄+CH₂O))⁺.

25 (b) In analoger Weise wie in Beispiel 5 (b) beschrieben, ergab die Reduktion des 3-(2-Trimethylsilyl-äthoxy-methoxy)-naphthalin-2-carbonsäure methylesters das [3-(2-Trimethylsilyläthoxy-methoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol als leicht gelbes Öl ; MS : 304 (M)⁺.

30 (c) 400 mg (1.30 mMol) [3-(2-Trimethylsilyläthoxy-methoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol und 462 mg (1.81 mMol) Tetrabromkohlenstoff wurden in 5 ml absolutem Acetonitril gelöst und die Lösung auf 0° C abgekühlt. Dazu wurde bei 0° C eine Lösung von 446 mg (1.68 mMol) Triphenylphosphin in 6 ml absolutem Acetonitril innerhalb von 10 Minuten

getropft und danach 30 Minuten bei 0° C weitergerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt ohne weitere Aufarbeitung zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 2:3-Gemisches von Methylenchlorid und
5 Hexan als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 314 mg (65% d.Th.) 2-Brommethyl-3-(2-trimethylsilyläthoxymethoxy)-naphthalin als leicht gelbes Öl erhalten; MS : 366, 368 (M)⁺.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 3 (c) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethyl-3-(2-trimethylsilyl-
10 äthoxy-methoxy)-naphthalin der (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[3-(2-trimethylsilyl-äthoxy-methoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS : 523 [M-(C₂H₄ + CH₂O)]⁺.

15 2) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(1-methoxy-naphthalin-2-yl-methoxy)-piperidin

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben, wurde durch Abspaltung der BOC-Schutzgruppe aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[1-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(1-methoxy-naphthalin-2-yl-methoxy)-piperidin als leicht gelbes Öl
20 erhalten; MS: 365 (M)⁺.

Der als Ausgangsmaterial eingesetzte (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[1-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde wie folgt erhalten:
25

(e) In analoger Weise wie in Beispiel 5 (b) beschrieben, wurde durch Reduktion von 1-Methoxy-naphthalin-2-carbonsäure methylester [J.Chem.Soc. 121,1657 (1922)] das [1-Methoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol als farbloser Festkörper erhalten; MS : 188 (M)⁺.

30 (f) In analoger Weise wie in Beispiel 7 (c) beschrieben, wurde durch Bromierung von [1-Methoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol das 2-Brommethyl-1-methoxy-naphthalin als farbloser Festkörper erhalten; MS : 250, 252 (M)⁺.

(g) In analoger Weise wie in Beispiel 3 (c) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 3 (b)] mit 2-Brommethyl-1-methoxy-naphthalin der (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[1-methoxy-naphthalin-2-yl-methoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Harz erhalten; MS : 465 (M)⁺.

3) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3-methoxy-naphthalin-2-yl-methoxy)-piperidin

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben, wurde durch Abspaltung der BOC-Schutzgruppe aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[3-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3-methoxy-naphthalin-2-yl-methoxy)-piperidin als leicht gelbes Öl erhalten; MS : 365 (M)⁺.

Der als Ausgangsmaterial eingesetzte (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[3-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde wie folgt erhalten:

(h) In analoger Weise wie in Beispiel 5 (b) beschrieben, wurde durch Reduktion des 3-Methoxy-naphthalin-2-carbonsäure methylesters [J. Chem. Soc. 2351 (1950)] das [3-Methoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol als farbloser Festkörper erhalten; MS : 188 (M)⁺.

(i) In analoger Weise wie in Beispiel 7 (c) beschrieben, wurde durch Bromierung des [3-Methoxy)-naphthalin-2-yl]-methanols das 2-Brommethyl-3-methoxy-naphthalin als farbloser Festkörper erhalten; MS : 250, 252 (M)⁺.

(j) In analoger Weise wie in Beispiel 3 (c) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 3 (b)] mit 2-Brommethyl-3-methoxy-naphthalin der (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[3-methoxy-naphthalin-2-yl-methoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Harz erhalten; MS : 465 (M)⁺.

Beispiel 8

(a) Zu 1.46 g Magnesium-Spänen, die zuvor mit Tetrahydrofuran überschichtet worden waren, wurde eine Lösung von 12.06 g (60 mMol) 5-Brom-benzo[1,3]dioxol in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft, gefolgt von der Zugabe von 11.35 g (60 mMol) 1-Benzyl-4-piperidon. Das Reaktionsgemisch wurde während 1 Stunde bei 50° C gerührt, dann auf Eis und Ammoniumchlorid-Lösung gegossen. Das gebildete 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1-benzyl-piperidin-4-ol wurde mit Essigester extrahiert und kristallisierte beim Einengen der Lösung aus. Man erhielt 10.85 g (58 % d.Th.) weiße Kristalle; Smp.: 144° C.

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 2 (e) beschrieben, wurde durch katalytische Hydrierung bei Normaldruck innerhalb von 4 Stunden aus dem 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1-benzyl-piperidin-4-ol das 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-piperidin-4-ol als farbloser Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten; MS : 221 (M)+.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (b) beschrieben, wurde durch Elimination aus dem 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-piperidin-4-ol das 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin als beigefarbener Feststoff erhalten; MS : 203 (M)+.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (f) beschrieben, wurde durch Einführung der BOC-Gruppe aus 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin der 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 304 (M+H)+.

(e) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (c) beschrieben, wurde durch Hydroborierung des 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure tert-butylesters der (3RS,4RS)-4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als weiße Kristalle erhalten; Smp.: 112° C.

(f) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethylnaphthalin der (3RS,4RS)-4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester nach Kristallisation aus Hexan als weiße Kristalle erhalten; Smp.: 128-129° C.

(g) Eine Lösung von 190 mg (0.41 mMol) (3RS,4RS)-4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in einem Gemisch von 5 ml Methanol und 25%iger wäßriger Salzsäure wurde 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde
5 unter vermindertem Druck das Lösungsmittelgemisch abdestilliert. Nach dem Umkristallisieren des Rückstandes aus einem Gemisch von Methanol und Äther wurden 130 mg (73% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin Hydrochlorid als weißes Pulver erhalten; MS : 362 (M+H)⁺.

10

Beispiel 9

In analoger Weise wie in Beispiel 8 (g) beschrieben, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Säure die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (3RS,4RS)-4-Phenyl-3-(2-(((pyridin-3-carbonyl)-amino)-methyl)-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Pyridin-15 3-carbonsäure (3RS,4RS)-2-(4-phenyl-piperidin-3-yloxymethyl)-benzylamid Hydrochlorid als beigefarbenes Pulver; MS : 402 (M+H)⁺;
- 2) - aus (3RS,4RS)-4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-(2-carbamoyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-2-(4-20 [1,3]Benzodioxol-5-yl-piperidin-3-yloxymethyl)-benzamid Hydrochlorid als weißes Pulver; MS : 355 (M+H)⁺;

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

- (a) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch
25 Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 2 (a)] mit 2-Brommethylbenzonitril der (3RS,4RS)-3-(2-Cyano-benzyloxy)-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 393 (M+H)⁺.

- (b) In Analogie zu dem von H.C.Brown et al. in Synthesis 1981, 605
30 beschriebenen Verfahren, wurden 528 mg (1.35 mMol) (3RS,4RS)-3-(2-Cyano-benzyloxy)-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit 0.3 ml Boran-Dimethylsulfid-Komplex reduziert. Es wurden 480 mg (90% d.Th.) (3RS,4RS)-3-(2-Aminomethyl-benzyloxy)-4-phenyl-piperidin-

1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Feststoff erhalten; 397
(M+H)⁺.

(c) Eine Lösung von 150 mg (0.38 mMol) (3RS,4RS)-3-(2-Aminomethyl-
benzyloxy)-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 2 ml
5 Methylenchlorid wurde mit 229 mg (2.26 mMol) Triäthylamin, 139 mg
(1.05 mMol) Nicotinsäure, 216 mg (1.13 mMol) EDC und 10 mg (0.08
mMol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt und 24 Stunden lang bei
Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung mit
Methylenchlorid verdünnt und mit einer gesättigten
10 Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase
wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter
vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel
unter Verwendung von Essigester als Eluierungsmittel
chromatographiert. Man erhielt 100 mg (53% d.Th.) (3RS,4RS)-4-
15 Phenyl-3-(2-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-methyl)-benzyloxy)-piperidin-
1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Feststoff; MS : 502 (M+H)⁺.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch
Alkylierung des (3RS,4RS)-4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-(naphthalin-2-
ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 8 (f)] mit 2-
20 Brommethyl-benzonitril der (3RS,4RS)-4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-(2-
cyano-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblose
Kristalle erhalten; MS : 455 (M+H)⁺.

(e) Zu einer Lösung von 236 mg (0.54 mMol) (3RS,4RS)-4-
Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-(2-cyano-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-
25 butylester in 5 ml Methanol wurden 0.5 ml Wasserstoffperoxid (33%ig)
und 0.2 ml 2 N Natronlauge gegeben. Die Reaktionslösung wurde 2
Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurden nochmals
die gleichen Mengen Wasserstoffperoxid und Natronlauge zugegeben
und die Lösung weitere 2 Stunden erhitzt. Danach wurde abgekühlt
30 und die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft. Der
Rückstand wurde zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines
9:1-Gemisches von Methylenchlorid und Äther als Eluierungsmittel
chromatographiert. Es wurden 140 mg (57 % d.Th.) (3RS,4RS)-4-
Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-(2-carbamoyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure
35 tert-butylester als farbloser Feststoff erhalten; MS : 455 (M+H)⁺.

Beispiel 10

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 6-Chlormethyl-2,3-dihydro-
5 benzo[1,4]dioxin [Brit. Pat. 566732 (1943)] der (3RS,4RS)-3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS: 444 (M+H)⁺;

(b) Eine Lösung von 280 mg (0.63 mMol) (3RS,4RS)-3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure
10 tert-butylester in 5 ml trockenem Methylenchlorid wurde mit 808 mg (1.89 mMol) wasserfreiem Zinkbromid versetzt und das Gemisch 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in 10 ml Methanol aufgenommen, mit 2 ml 2 N Natronlauge versetzt
15 und der Festkörper abgetrennt. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und unter vermindertem Druck eingedampft. Es wurden 220 mg (98% d.Th.)
(3RS,4RS)-3-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl-methoxy)-4-(4-
20 fluorphenyl)-piperidin als gelblicher Feststoff erhalten; MS: 344 (M+H)⁺.

Beispiel 11

In analoger Weise wie in Beispiel 10 (b) beschrieben, wurde aus
(3RS,4RS)-3-(Benzo[b]furan-5-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-
25 carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-(Benzo[b]furan-5-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin als farbloser Festkörper erhalten; MS: 326 (M+1)⁺;

Der als Ausgangsverbindung eingesetzte (3RS,4RS)-3-(Benzo[b]furan-5-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure
30 tert-butylester wurde analog zu dem in Beispiel 1 (g) beschriebenen Verfahren durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 5-Brommethylbenzo[b]furan als farbloser Festkörper erhalten; MS: 426 (M+H)⁺.

Das als Alkylierungsmittel eingesetzte 5-Brommethylbenzo[b]furan wurde wie folgt hergestellt:

5 In analoger Weise zu dem für die Herstellung von 5-Brommethylbenzo[b]thiophen [J. Med. Chem. 34(1), 65(1991)] aus 5-Methylbenzo[b]thiophen beschriebenen Verfahren, wurde durch Bromierung von 5-Methylbenzo[b]furan [Synth. Commun. 19, 257(1989)] mit N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff das 5-Brommethylbenzo[b]furan als leicht gelber Festkörper erhalten; MS: 210, 212 (M)⁺.

Beispiel 12

10 (a) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (c) beschrieben, wurde durch Hydroborierung mittels Boran in Tetrahydrofuran aus dem 4-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin [US Pat. 3 320 265] das (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)-1-methylpiperidin-3-ol erhalten, das nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Methylenchlorid und
15 Hexan als farblose Kristalle vom Smp.: 99-100° C vorlag.

(b) Zu einer Suspension von 0.264 g (5 mMol) Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Weißöl) in 8 ml Tetrahydrofuran tropfte man eine Lösung von 1.12 g (5 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)-1-methylpiperidin-3-ol in 5 ml Tetrahydrofuran und rührte 60 Minuten bei 50° C.
20 Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 1.10 g (5 mMol) 2-Brommethylnaphthalin in 5 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach 2 Stunden bei 50° C wurde die Reaktionslösung auf 60 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit je 25 ml Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung
25 gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 95:5-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 0.53 g (28 % d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)piperidin als hellgelbes Öl erhalten; MS : 366 (M)⁺.
30

(c) Eine Lösung von 0.526 g (1.43 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)piperidin in 12 ml Toluol wurde mit 100 mg Kaliumcarbonat versetzt und auf 100° C erhitzt. Anschließend wurden 0.423 g (0.288 ml, 2 mMol) Chlorameisensäure 2,2,2-

trichloräthylester dazugegeben und 12 Stunden bei 100° gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingedampft, in 50 ml Essigester aufgenommen und mit 20 ml Wasser und 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Trocknen über
5 Magnesiumsulfat, Filtrieren und Eindampfen lieferte ein farbloses Öl, welches an Kieselgel mittels eines 3:2-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert wurde. Man erhielt 0.426 g (57 % d.Th.) 4-(4-Chlor-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichloräthylester als farbloses Öl; R_f
10 0.31 (Kieselgel, Hexan/Essigester : 3/2).

(d) Eine Suspension von 0.420 g (0.8 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichloräthylester und 300 mg Zink in 10 ml Essigsäure wurde 12
15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 40 ml Wasser verdünnt und viermal mit 30 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phase wurden zweimal mit je 40 ml 1N Natronlauge gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 9:1-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als
20 Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 0.210 g (74% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin, MS : 210 (M - C₁₁H₉)⁺, erhalten, welches mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol in das Hydrochlorid vom Smp. 159-161° C (Zers.) überführt wurde.

25

Beispiel 13

In analoger Weise wie in Beispiel 12 (b)-(d) beschrieben, wurden durch Alkylierung und nachfolgende Abspaltung der N-Methyl-Gruppe die folgenden Verbindungen hergestellt:

- 1) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-piperidin-3-ol und 1-
30 Brommethylnaphthalin das (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(naphthalin-1-ylmethoxy)-piperidin, MS : 210 (M-C₁₁H₉)⁺, welches mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol in das Hydrochlorid vom Schmp. 210-213° C (Zers.) überführt wurde.

- 2) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-piperidin-3-ol und 1-Brommethyl-4-tert-butylbenzol das (3RS,4RS)-3-(4-tert-Butyl-benzyloxy)-4-(4-chlor-phenyl)-piperidin, MS : 358 (M)⁺, welches mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol in das Hydrochlorid vom Schmp. 164-166° C (Zers.) überführt wurde.
- 3) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-piperidin-3-ol und 5-Chlormethyl-benzo[1.3]dioxol das (3RS,4RS)-3-(Benzo[1.3]dioxol-5-yl-methoxy)-4-(4-chlor-phenyl)-piperidin, MS : 210 (M-C₈H₇O₂)⁺, welches mit Methansulfonsäure in einem Gemisch von Dioxan und Wasser und anschließender Lyophilisation in das entsprechende Methansulfonat überführt wurde; R_f 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol : 9/1).
- 4) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-piperidin-3-ol und 1,2-Dichlor-4-chlormethylbenzol das (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(3,4-dichlorbenzyloxy)-piperidin, MS: 370 (M)⁺, welches mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol in das Hydrochlorid vom Schmp. 156-158° C (Zers.) überführt wurde.
- 5) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-piperidin-3-ol und 2,4-Dichlor-1-chlormethylbenzol das (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(2,4-dichloro-benzyloxy)-piperidin vom Schmp. 83-84° C; MS: 370 (M)⁺.
- 6) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-piperidin-3-ol und 1-Chlor-4-chlormethylbenzol das (3RS,4RS)-3-(4-Chlorbenzyloxy)-4-(4-chlor-phenyl)-piperidin, MS : 210 (M-C₇H₆Cl)⁺, welches mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol in das Hydrochlorid vom Schmp. 128-130° C (Zers.) überführt wurde.
- 7) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-piperidin-3-ol und 1-Chlormethyl-3-methoxy-benzol das (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(2-methoxy-benzyloxy)-piperidin, MS: 332 (M)⁺, welches mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol in das Hydrochlorid vom Schmp. 116-118° C (Zers.) überführt wurde.
- 8) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-piperidin-3-ol und 1-Chlor-2-chlormethyl-benzol das (3RS,4RS)-3-(2-Chlorbenzyloxy)-4-(4-chlor-phenyl)-piperidin, MS : 210 (M-C₇H₆Cl)⁺, welches mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol in das Hydrochlorid vom Schmp. 145-147° C (Zers.) überführt wurde.

- 9) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-piperidin-3-ol und 4-Chlormethyl-biphenyl das (3RS,4RS)-3-(Biphenyl-4-ylmethoxy)-4-(4-chlor-phenyl)-piperidin, MS: 210 (M-C₁₃H₁₁)⁺, welches mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol in das Hydrochlorid vom Schmp. 177-180° C (Zers.) überführt wurde.
- 10) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-piperidin-3-ol und 2-Chlormethyl-chinolin das (3RS,4RS)-2-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-3-yloxy-methyl]chinolin, MS: 353 (M)⁺ vom Schmp. 109-110° C.
- 11) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-piperidin-3-ol und 2-Chlormethyl-benzofuran [J.Am. Chem. Soc. 73, 4400 (1951)] das (3RS,4RS)-3-(Benzofuran-2-ylmethoxy)-4-(4-chlor-phenyl)-piperidin, MS: 341 (M)⁺, welches mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol in das Hydrochlorid vom Schmp. 144-146° C (Zers.) überführt wurde.
- 12) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-piperidin-3-ol und 2-Chlormethyl-benzo[b]thiophen [J. Am. Chem. Soc. 71, 2856 (1949)] das (3RS,4RS)-3-(Benzo[b]thiophen-2-ylmethoxy)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin, MS: 210 (M-C₈H₇S)⁺, welches mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol in das Hydrochlorid vom Schmp. 141-144° C (Zers.) überführt wurde.
- 13) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-piperidin-3-ol und 4'-Brommethyl-biphenyl-2-carbonsäuremethylester [J. Med. Chem. 34, 2525 (1991)] der (3RS,4RS)-4'-[4-(4-Chloro-phenyl)piperidin-3-yloxy-methyl]-biphenyl-2-carbonsäuremethylester, MS: 436 (M)⁺, welcher mit Salzsäure in Äthanol in das Hydrochlorid vom Schmp. 95-99° C (Zers.) überführt wurde.
- 14) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-piperidin-3-ol und 3-Chlormethyl-pyridin [J.Am. Chem. Soc. 77, 1054 (1955)] das (3RS,4RS)-3-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-3-yloxymethyl]-pyridin, MS: 303 (M)⁺, welches mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol in das Dihydrochlorid vom Schmp. 78-81° C (Zers.) überführt wurde.
- 15) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-piperidin-3-ol und 6-Chlormethyl-1,1,4,4,-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin das (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(5,5,8,8,-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin, MS: 412 (M)⁺, welches

mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol in das Hydrochlorid vom Schmp. 118-121° C (Zers.) überführt wurde.

- 16) - Aus (3RS,4RS)-4-(3-Chlor-phenyl)-1-methyl-piperidin-3-ol [US Pat. 4 132 710 (1976)] und 4-Methoxybenzylchlorid das (3RS,4RS)-3-(4-Methoxy-benzyloxy)-4-(3-chlor-phenyl)-piperidin; MS : 332 (M)⁺.

Beispiel 14

In Analogie zu dem im Beispiel 1 (e) beschriebenen Verfahren, wurden durch Abspaltung der 2-Trimethylsilyl-äthoxycarbonyl-Gruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran die folgenden Verbindungen hergestellt:

- 1) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 365 (M)⁺;
- 2) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(5-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(5-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 365 (M)⁺;
- 3) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(6-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(6-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 365 (M)⁺;
- 4) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(7-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(7-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 365 (M)⁺;
- 5) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(8-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(8-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Harz; MS : 366 (M+H)⁺;
- 6) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(pyridin-2-ylmethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-

silyläthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(pyridin-2-ylmethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 442 (M)+;

7) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(pyridin-3-ylmethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(pyridin-3-ylmethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 443 (M+H)+;

8) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 442 (M)+;

9) - aus (3RS,4RS)-3-(4-Allyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS)-3-(4-Allyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 391 (M)+;

10) - aus (3RS,4RS)-3-(6-Allyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS)-3-(6-Allyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 391 (M)+;

11) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-isobutoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-isobutyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 407 (M)+;

12) - aus (3RS,4RS)-3-(1-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS)-3-(1-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin als leicht gelbes Öl; MS : 441 (M)+;

13) - aus (3RS,4RS)-3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS)-3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 441 (M)+;

- 14) - aus (3RS,4RS)-3-(5-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS)-3-(5-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin als leicht gelbes Öl; MS : 442 (M+H)⁺;
- 5 15) - aus (3RS,4RS)-3-(7-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS)-3-(7-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 441 (M)⁺;
- 10 16) - aus (3RS,4RS)-3-(8-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS)-3-(8-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin als leicht gelbes Harz; MS : 442 (M+H)⁺;
- 15 17) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 410 (M+H)⁺;
- 20 18) - aus 4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das 4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als leicht gelben Festkörper; MS : 424 (M+H)⁺;
- 25 19) - aus (3RS,4RS) 3-(4-Butoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS) 3-(4-Butoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 408 (M+H)⁺;
- 30 20) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-(2-methoxy-benzyloxy)-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-(2-methoxy-benzyloxy)-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Harz; MS : 472 (M+H)⁺;
- 21) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-(3-methoxy-benzyloxy)-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-(3-methoxy-

benzyloxy)-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper;
MS : 471 (M)⁺;

22) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxy-benzyloxy)-
naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-
5 silyläthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-(4-methoxy-
benzyloxy)-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 471
(M)⁺;

23) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(1-phenäthyloxy-naphthalin-2-
ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das
10 (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(1-phenäthyloxy-naphthalin-2-
ylmethoxy)-piperidin als leicht gelbes Öl; MS : 456 (M+H)⁺;

24) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-phenäthyloxy-naphthalin-2-
ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester das
(3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-phenäthyloxy-naphthalin-2-
15 ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 456 (M+H)⁺;

25) - aus (3RS,4RS)-3-[4-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-äthoxy)-naphthalin-2-
ylmethoxy]-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-
silyläthylester das (3RS,4RS)-3-[4-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-äthoxy)-
naphthalin-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorphenyl)-piperidin als leicht gelbes Öl;
20 MS : 451 (M)⁺;

26) - aus (3RS,4RS)-3-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-äthoxy)-naphthalin-2-
ylmethoxy]-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-
silyläthylester das (3RS,4RS)-3-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-äthoxy)-
naphthalin-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorphenyl)-piperidin als leicht gelbes Öl;
25 MS : 452 (M+H)⁺;

27) - aus (3RS,4RS)-3-[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethoxy)-naphthalin-2-
ylmethoxy]-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-
silyläthylester das (3RS,4RS)-3-[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethoxy)-
naphthalin-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorphenyl)-piperidin als farbloses Harz;
30 MS : 485 (M)⁺;

28) - aus (3RS,4RS)-3-[4-(2-Cyclopropyl-äthoxy)-naphthalin-2-
ylmethoxy]-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-
silyläthylester das (3RS,4RS)-3-[4-(2-Cyclopropyl-äthoxy)-naphthalin-2-

ylmethoxy]-4-(4-fluorphenyl)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 419 (M)⁺;

- 29) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(2-hydroxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(2-hydroxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 395 (M)⁺;

Die als Ausgangssubstanzen eingesetzten Verbindungen wurden wie folgt hergestellt:

- (a) 99 mg (0.20 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester wurden in 1 ml Dimethylformamid gelöst, mit 69 mg (0.50 mMol) wasserfreiem Kaliumcarbonat und 19 μ l (43 mg, 0.30 mMol) Methyljodid versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt an Kieselgel mit einem 4:1-Gemisch von Hexan und Methylenchlorid als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 85 mg (83% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS : 509 (M)⁺.

In analoger Weise zu dem vorstehend beschriebenen Verfahren wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- Aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(5-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester und Methyljodid der (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(5-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wurde;
- aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(6-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester und Methyljodid der (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(6-methoxy-naphthalin-

2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester als leicht gelbes Öl; MS : 509 (M)⁺;

- aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(7-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester und
5 Methyljodid der (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(7-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wurde;

- aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(8-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester und
10 Methyljodid der (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(8-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wurde;

- aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl- silyläthylester und 2-
15 Pyridylmethylchlorid der (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(pyridin-2-ylmethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester als leicht gelbes Öl; MS : 587 (M+H)⁺;

- aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl- silyläthylester und 3-
20 Pyridylmethylchlorid der (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(pyridin-3-ylmethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wurde;

- aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl- silyläthylester und 4-
25 Pyridylmethylchlorid der (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester als leicht gelbes Öl; MS : 587 (M+H)⁺;

- aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl- silyläthylester und
30 Allylbromid der (3RS,4RS)-3-(4-Allyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wurde;

- 5 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(6-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester und Allylbromid der (3RS,4RS)-3-(6-Allyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wurde;
- 10 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl- silyläthylester und iso-Butylbromid der (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-isobutoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester der roh in die nächste Stufe eingesetzt wurde;
- 15 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(1-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester und Benzylbromid der (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(1-benzyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wurde;
- 20 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl- silyläthylester und Benzylbromid der (3RS,4RS)-3-(4-Benzyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester als leicht gelbes Öl; MS : 586 (M+H)⁺;
- 25 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(7-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester und Benzylbromid der (3RS,4RS)-3-(7-Benzyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester als leicht gelbes Öl; MS : 585 (M)⁺;
- 30 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(5-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester und Benzylbromid der (3RS,4RS)-3-(5-Benzyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilanyl-äthyl ester als farbloses Öl; MS : 585 (M)⁺;
- aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(8-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester und Benzylbromid der (3RS,4RS)-3-(8-Benzyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-

(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wurde;

5 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester und 2-Methoxyäthylbromid der (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilanyl-äthylester, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wurde;

10 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester und 3-Methoxypropylchlorid [J.Org.Chem. 16, 704(1951)] der (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilanyl-äthylester, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wurde;

15 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester und Butylbromid der (3RS,4RS)-3-(4-Butyl-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilanyl-äthylester, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wurde;

20 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester und 2-Methoxybenzylchlorid der (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[4-(2-methoxy-benzyloxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilanyl-äthylester, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wurde;

25 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester und 3-Methoxybenzylchlorid der (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-benzyloxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilanyl-äthylester als leicht gelbes Öl; MS : 615 (M)+;

30 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester und 4-Methoxybenzylchlorid der (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[4-(4-methoxy-

benzyloxy)-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilanyl-äthylester als leicht gelbes Öl; MS : 616 (M+H)⁺;

5 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester und Phenäthylbromid der (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-phenäthyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wurde;

10 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(1-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester und Phenäthylbromid der (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(1-phenäthyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilanyl-äthylester als leicht gelbes Öl; MS : 600 (M+H)⁺;

15 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester und 2-(2-Bromäthyl)-1,3-dioxolan der (3RS,4RS)-3-[4-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilanyl-äthylester, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wurde;

20 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(1-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester und 2-(2-Bromäthyl)-1,3-dioxolan der (3RS,4RS)-3-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wurde;

25 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester und 3,4-Methylendioxybenzylchlorid der (3RS,4RS)-3-[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wurde;

30 - aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester und 2-Cyclopropyl-äthylchlorid [Justus Liebigs Ann. Chem. 759, 132 (1972)] der (3RS,4RS)-3-[4-(2-Cyclopropyl-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-(4-

fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester als leicht rosafarbenes Öl; MS : 564 (M+H)⁺;

- aus (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester und 2-
5 (2-Bromäthoxy)-tetrahydropyran das Gemisch von (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-[2-[(RS)- und (SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silanyläthylester als farbloses Öl; MS : 624 (M+H)⁺.

- Die folgende Abspaltung der THP-Schutzgruppe mit einer 1M
10 Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol (10 Minuten, Raumtemperatur), lieferte den (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(2-hydroxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester als farblosen Festkörper; MS : 540 (M+H)⁺.

Beispiel 15

- 15 (a) Eine Lösung von 63 mg (0.116 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(2-hydroxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester in 2 ml Methylenchlorid wurde mit 38 mg (0.58 mMol) Natriumcyanat versetzt. Zu dieser Suspension wurden bei 0° C 44 μ l (67 mg, 0.58 mMol) Trifluoressigsäure gegeben und das
20 Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch zwischen Methylenchlorid und einer 5%igen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Der
25 erhaltene rohe (3RS,4RS)-3-[4-(2-Carbamoyloxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester wurde ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt.
- (b) Aus dem rohen (3RS,4RS)-3-[4-(2-Carbamoyloxy-äthoxy)-naphthalin-
30 2-ylmethoxy]-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester wurde in Analogie zu dem im Beispiel 1 (e) beschriebenen Verfahren durch Abspaltung der Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran das (3RS,4RS)-3-[4-(2-

Carbamoyloxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorphenyl)-piperidin als leicht gelbes Öl erhalten; MS : 438 (M)⁺.

Beispiel 16

5 In analoger Weise wie in Beispiel 1 (e) beschrieben wurden durch Abspaltung der Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran die folgenden Verbindungen erhalten:

1) - Aus dem 4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-[2-(pyridin-2-ylcarbamoyloxy)-äthoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β-trimethylsilyläthylester das 4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-[2-(pyridin-2-ylcarbamoyloxy)-äthoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 395 [M-(PyNCO)]⁺;

2) - aus dem (3RS,4RS)-3-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β-trimethylsilyläthylester das (3RS,4RS)-3-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorphenyl)-piperidin als farbloses Harz; MS : 500 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten β-Trimethyl-silyläthyl-carbamate wurden wie folgt erhalten:

(a) Eine Lösung von 54 mg (0.10 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(2-hydroxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β-trimethyl-silyläthylester in 5 ml Toluol wurde mit 30 mg (0.20 mMol) 2-Pyridylcarbonylazid [Monatsh. Chem. 33, 397 (1912)] und 5 mg 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Die Lösung wurde 2 Stunden lang unter Argon zum Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und gesättigter Kochsalzlösung verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt (103 mg) wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 1:2-Gemisch von Essigester und Hexan als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 65 mg (99% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-[2-(pyridin-2-ylcarbamoyloxy)-äthoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β-trimethyl-silyläthylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 660 (M+H)⁺.

(b) Eine Lösung von 108 mg (0.20 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(2-hydroxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester in 2 ml Methylenchlorid wurde mit 56 μ l (41 mg, 0.40 mMol) Triäthylamin versetzt. Dazu wurden 36 μ l (42 mg, 0.30 mMol) Benzoylchlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur und eine Stunde bei 50° C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch zwischen Methylenchlorid und einer 5%igen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der rohe (3RS,4RS)-3-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-(4-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylester wurde direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

Beispiel 17

15 In analoger Weise wie in Beispiel 5 beschrieben, wurde die folgende Verbindung erhalten:

In Analogie zu Beispiel 5 (a)-(d) wurde wie folgt verfahren:

(a) Aus Salicylsäuremethylester wurde durch Einführung der SEM-Gruppe der 2-(2-Trimethylsilyläthoxymethoxy)-benzoesäuremethylester als farblores Öl erhalten; MS 224 [M-(C₂H₄ + CH₂O)]⁺.

(b) Die Reduktion des 2-(2-Trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-benzoesäuremethylesters ergab das [2-(2-Trimethylsilyläthoxy-methoxy)-phenyl]-methanol als leicht gelbes Öl; MS : 226 [M-(C₂H₄)]⁺.

(c) Die Chlorierung des [2-(2-Trimethylsilyläthoxy-methoxy)-phenyl]-methanols lieferte das 1-Chlormethyl-2-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-benzol als farblores Öl; MS : 214, 216 [M-(C₂H₄ + CH₂O)]⁺.

(d) Die Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure β -trimethyl-silyläthylesters [Beispiel 5 (g)] mit 1-Chlormethyl-2-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-benzol lieferte den (3RS, 4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-[2-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-benzyloxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-

piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester als farbloses Öl; MS : 749 (M+NH₄)⁺;

(e) Aus dem (3RS, 4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-[2-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-benzyloxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure β -trimethylsilyläthylester wurde, in Analogie zu dem im Beispiel 5 beschriebenen Verfahren, durch Spaltung des β -Trimethylsilyläthylcarbamats mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran das (3RS, 4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-[2-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-benzyloxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als rosafarbenes Öl erhalten; MS : 588 (M+H)⁺.

(f) Die Abspaltung der SEM-Gruppe des (3RS, 4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-[2-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-benzyloxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidins mittels einer 2 N Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol, analog zu dem in Beispiel 5 (g) beschriebenen Verfahren, lieferte das (3RS, 4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-[2-hydroxy-benzyloxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als farbloses Harz; MS : 458 (M+H)⁺.

Beispiel 18

In analoger Weise wie in Beispiel 12 (d) beschrieben, wurden durch Spaltung des 2,2,2-Trichloräthylcarbamats die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (3RS, 4RS)-4-(2-Fluorphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichloräthylester das (3RS, 4RS)-4-(2-Fluorphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als leicht gelbes Öl; MS : 336 (M+H)⁺;
- 2) - aus (3RS, 4RS)-4-(3-Fluorphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichloräthylester das (3RS, 4RS)-4-(3-Fluorphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als leicht gelbes Öl; MS : 336 (M+H)⁺;
- 3) - aus (3RS, 4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[3-(2,2,2-trichlor-äthoxycarbonyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichloräthylester das (3RS, 4RS)-4-(3-Hydroxyphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als beiger Festkörper; MS : 333 (M)⁺.

Die als Ausgangsstoffen eingesetzten 2,2,2-Trichloräthylcarbamate wurden wie folgt hergestellt:

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (a)-(c) beschrieben, wurde wie folgt verfahren:

5 Aus 2-Bromfluorbenzol und 1-Benzyl-4-piperidon wurde das 1-Benzyl-4-(2-fluorphenyl)-piperidin-4-ol als gelbes Öl erhalten; MS : 285 (M)⁺. Die anschließende Elimination lieferte das 1-Benzyl-4-(2-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin als leicht gelbes Öl; MS : 267 (M)⁺. Die darauffolgende Hydroborierung ergab das (3RS,4RS)-1-Benzyl-
10 4-(2-fluorphenyl)-piperidin-3-ol als farblosen Festkörper; MS : 285 (M)⁺.

(b) In analoger Weise wie im Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(2-fluorphenyl)-piperidin-3-ols mit 2-Brommethylnaphthalin das (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(2-fluorphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als gelbes Öl erhalten; MS: 284
15 (M-C₁₁H₉)⁺. Durch Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe mit Chlorameisensäure 2,2,2-trichloräthylester, in analoger Weise wie im Beispiel 12 (c) beschrieben, wurde der (3RS,4RS)-4-(2-Fluorphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichloräthylester als gelbes Öl erhalten; MS : 509 (M)⁺.

20 (c) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (a)-(c) beschrieben, wurde wie folgt verfahren:

Aus 3-Bromfluorbenzol und 1-Benzyl-4-piperidon wurde das 1-Benzyl-4-(3-fluorphenyl)-piperidin-4-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS : 285 (M)⁺. Die anschließende Elimination lieferte das 1-Benzyl-4-(3-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin als leicht gelbes Öl;
25 MS : 267 (M)⁺. Die darauffolgende Hydroborierung ergab das (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(3-fluorphenyl)-piperidin-3-ol als farbloses Öl; MS : 285 (M)⁺.

(d) In analoger Weise wie im Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(3-fluorphenyl)-piperidin-3-ols mit 2-Brommethylnaphthalin das (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(3-fluorphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Öl erhalten; MS : 426
30 (M+H)⁺. Durch Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe mit Chlorameisensäure 2,2,2-trichloräthylester, in analoger Weise wie im Beispiel 12 (c) beschrieben, wurde der (3RS,4RS)-4-(3-Fluorphenyl)-3-

(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichloräthylester als gelbes Öl erhalten; MS : 510 (M+H)+.

(e) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (a)-(c) beschrieben, wurde wie folgt verfahren:

5 Aus 3-Benzyl oxy-jodbenzol [J.Chem.Soc.2857(1932)] und 1-Benzyl-4-piperidon wurde das 1-Benzyl-4-(3-benzyl oxy-phenyl)-piperidin-4-ol als leicht gelbes Öl erhalten; MS : 373 (M)+. Die anschließende Elimination lieferte das 1-Benzyl-4-(3-benzyl oxy-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin als farblosen Festkörper; MS : 355 (M)+. Die darauffolgende
10 Hydroborierung ergab das (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(3-benzyl oxy-phenyl)-piperidin-3-ol als farblosen Festkörper; MS: 373 (M)+.

(f) In analoger Weise wie im Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(3-benzyl oxy-phenyl)-piperidin-3-ols mit 2-Brommethylnaphthalin das (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(3-benzyl oxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Harz
15 erhalten; MS : 514 (M+H)+.

(g) Eine Lösung von 250 mg (0.487 mMol) (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(3-benzyl oxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin in 1.1 ml Methylenchlorid wurde bei Raumtemperatur mit 247 µl (236 mg, 1.946 mMol, 4 Äq.) N,N-Dimethylanilin und 195 mg (1.46 mMol, 3.0 Äq.) Aluminiumtrichlorid versetzt und 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch zwischen Methylenchlorid und 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das
20 Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 4:1-Gemisch von Methylenchlorid und Hexan als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 65 mg (32% d.Th.) (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(3-hydroxyphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als beigefarbener Festkörper
25 erhalten; MS : 423 (M)+.

(h) In analoger Weise wie im Beispiel 12 (c) beschrieben, wurde durch Abspaltung der Benzyl-Gruppe mit Chlorameisensäure 2,2,2-trichloräthylester der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[3-(2,2,2-trichlor-äthoxycarbonyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-

trichloräthylester erhalten, der als Rohprodukt direkt in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

Beispiel 19

In Analogie zu dem in Beispiel 2 (e) beschriebenen Verfahren, wurde durch katalytische Hydrierung des (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(3-fluorphenyl)-piperidin-3-ols das (3RS,4RS)-4-(3-Fluorphenyl)-piperidin-3-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS: 196 (M+H)⁺. Die Einführung der BOC-Gruppe, in analoger Weise wie in Beispiel 1 (f) beschrieben, lieferte den (3RS,4RS)-4-(3-Fluorphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS : 296 (M+H)⁺. Die anschließende Alkylierung mit 4-Benzyl-2-chlormethylnaphthalin, in Analogie zu dem im Beispiel 1 (g) beschriebenen Verfahren, ergab den (3RS,4RS)-3-(4-Benzyl-2-chlormethylnaphthalin-2-ylmethoxy)-4-(3-fluorphenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS : 541 (M)⁺. Die Abspaltung der BOC-Gruppe mittels einer Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol, analog zu dem in Beispiel 1 (h) beschriebenen Verfahren, führte schließlich zum (3RS,4RS)-3-(4-Benzyl-2-chlormethylnaphthalin-2-ylmethoxy)-4-(3-fluorphenyl)-piperidin, das als farbloser Festkörper erhalten wurde; MS : 442 (M+H)⁺.

Das als Ausgangsverbindung eingesetzte 4-Benzyl-2-chlormethylnaphthalin wurde wie folgt erhalten:

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 14 (a) beschrieben, wurde durch Alkylierung des 4-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäureäthylesters [J.Agric.Chem Soc.Japan 24, 313 (1950)] mit Benzylbromid der 4-Benzyl-2-chlormethylnaphthalin-2-carbonsäureäthylester als fast farbloser Festkörper erhalten; MS : 216 (M)⁺.

(b) Die Reduktion von 4-Benzyl-2-chlormethylnaphthalin-2-carbonsäureäthylester analog zu Beispiel 5 (b) lieferte das 4-Benzyl-2-chlormethylnaphthalin-2-ylmethanol als farblosen Festkörper; MS : 264 (M)⁺.

(c) Die Chlorierung von (4-Benzyl-2-chlormethylnaphthalin-2-yl) mittels Tetrachlorkohlenstoff, analog zu Beispiel 7 (c), lieferte das 4-Benzyl-2-chlormethylnaphthalin als farblosen Festkörper; MS : 282 (M)⁺.

Beispiel 20

In analoger Weise wie in Beispiel 1 (h) beschrieben, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels einer Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol die folgenden Verbindungen erhalten:

- 5 1) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Cyan-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(4-Cyan-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als leicht gelber Festkörper; MS : 342 (M+H)⁺;
- 10 2) - aus 4-[4-(Phenylsulfonylamino-methyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[4-(Phenylsulfonylamino-methyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 485 (M-H)⁻;
- 15 3) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(4-Methoxy-benzoylamino)-methyl]-phenyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[4-(4-Methoxy-benzoylamino)-methyl]-phenyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Harz; MS : 481 (M+H)⁺;
- 20 4) - aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(phenylacetyl-amino-methyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(phenylacetyl-aminomethyl)-phenyl]-piperidin als farbloses Harz; MS : 465 (M+H)⁺;
- 25 5) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(Benzoylamino-methyl)-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch gleichzeitige Abspaltung der BOC- und SEM-Gruppe, analog wie in Beispiel 3 und 5 (g) beschrieben, das (3RS,4RS)-4-[4-(Benzoylamino-methyl)-phenyl]-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als leicht orangefarbener Festkörper; MS: 467 (M+H)⁺.

30 Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Verbindungen wurden wie folgt hergestellt:

(a) Eine Suspension von 20 mg (0.30 mMol) aktiviertem Zinkpulver, 76 mg (1.17 mMol) Kaliumcyanid, 52 mg (0.20 mMol) Triphenylphosphin

und 74 mg (0.10 mMol) Bis(triphenylphosphin)-nickel(II)-dibromid in 2 ml Acetonitril wurde unter Argon 5 Minuten lang bei 60° C erhitzt. Dazu wurden 356 mg (1.00 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Bromphenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester fester Form gegeben.

5 Die grüne Suspension wurde unter Argon 20 Stunden lang bei 60° C gerührt. Die entstandene dunkelbraune Suspension wurde über Speedex filtriert und das ungelöste Material mit Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wurde zwischen Methylenchlorid und 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt, die organische Phase über

10 Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (416 mg) wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 1:1-Gemisch von Essigester und Hexan als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 168 mg (56% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Cyan-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure

15 tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS: 302 (M)⁺.

(b) In Analogie zu dem in Beispiel 1 (g) beschriebenen Verfahren, wurde durch die Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Cyan-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethylnaphthalin der (3RS,4RS)-4-(4-Cyan-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes

20 Harz erhalten; MS : 443 (M+H)⁺.

(c) Eine Lösung von 133 mg (0.301 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Cyan-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 0.5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 1.5 ml (1.5 mMol) einer 1 M Boran-

25 Tetrahydrofuran-Komplex-Lösung in Tetrahydrofuran versetzt und 6 Stunden lang unter Argon zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das

30 Rohprodukt (163 mg) wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 14:1:0.1-Gemisch von Methylenchlorid, Methanol und einer 25%igen Ammoniak-Lösung als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 106 mg (79% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Harz

35 erhalten; MS : 447 (M+H)⁺.

- (d) Eine Lösung von 47 mg (0.105 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 2 ml Methylenchlorid wurde mit 18 µl (12.7 mg, 0.126 mMol, 1.2 Äq.) Triäthylamin versetzt und auf 0° C abgekühlt. Es wurden tropfenweise 15 µl (20.4 mg, 0.116 mMol, 1.1 Äq.) Benzolsulfochlorid zugegeben, das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 1 Stunde lang nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Methylenchlorid und 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 47 mg roher (3RS,4RS)-4-[4-(Phenylsulfonylamino-methyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, der ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde.
- (e) In analoger Weise zu dem unter (d) beschriebenen Verfahren, wurde aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Acylierung mit p-Anisoylchlorid der rohe (3RS,4RS)-4-[4-(4-Methoxy-benzoylamino-methyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, der ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde.
- (f) In analoger Weise zu dem unter (d) beschriebenen Verfahren, wurde aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Acylierung mit Phenylessigsäurechlorid der rohe (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(phenylacetyl-amino-methyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, der ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde.
- (g) In analoger Weise wie im Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch die Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Cyan-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Chlormethyl-4-(β-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin der (3RS,4RS)-4-(4-Cyan-phenyl)-3-[4-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS : 530 [M-(C₂H₄+CH₂O)]⁺.

(h) In Analogie zu dem unter (c) beschriebenen Verfahren wurde durch Reduktion der Nitrilgruppe aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Cyan-phenyl)-3-[4-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester der (3RS,4RS)-4-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[4-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS : 593 (M+H)⁺.

(i) In Analogie zu dem unter (d) beschriebenen Verfahren wurde aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[4-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Acylierung mit Benzoylchlorid der rohe (3RS,4RS)-4-[4-(Benzoylamino-methyl)-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, der ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde.

Beispiel 21

In analoger Weise wie in Beispiel 1 (h) beschrieben, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels einer Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol die folgenden Verbindungen erhalten:

1) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-3-(4-methoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-3-(4-methoxy-benzyloxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 348 (M+H)⁺;

2) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 226, 228 [M-(C₁₁H₉)]⁺.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Verbindungen wurden wie folgt hergestellt:

(a) Eine Lösung von 3.0 g (15.5 mMol) 4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin in 20 ml absolutem Dimethylformamid wurde mit 2.37 ml (1.72 g, 17.0 mMol) Triäthylamin versetzt und auf 0° C abgekühlt. Eine Lösung von 3.7 g (17.0 mMol) Di-tert-butylidicarbonat in

8 ml absolutem Dimethylformamid wurde bei 0° C tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 20 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei 0.1 mm Hg bei 50-55° C abdestilliert. Anschließend wurde der erhaltene Rückstand zwischen 5 Methylenchlorid und Wasser verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (5.0 g) wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 95:5-Gemisch von Methylenchlorid und Essigester als Eluierungsmittel gereinigt. Es 10 wurden 4.5 g (99% d.Th.) 4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS :236, 238 [M-(C₄H₉)]⁺.

(b) Eine Lösung von 2.5 g (8.5 mMol) 4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-1-carbonsäure tert-butylester in 20 ml Aceton wurde 15 mit 0.425 ml (0.0085 mMol, 0.01 Äq.) Osmiumtetroxid-Lösung (0.02 M in tert-Butanol) und 8.6 ml Wasserstoffperoxid-Lösung (30%ig in Wasser) versetzt und das Gemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde zwischen Essigester und Wasser verteilt, die organische Phase mit 10%iger Natriumbisulfit-Lösung und Wasser 20 gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (2.2 g) wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 3:1-Gemisch von Methylenchlorid und Essigester als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 544 mg (20% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)- 25 3,4-dihydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Harz erhalten; MS : 270, 272 [M-(C₄H₉)]⁺.

(c) Zu einer Suspension von 16 mg (0.4 mMol) Natriumhydrid (60 %ige Dispersion in Weißöl) in 3 ml Dimethylsulfoxid wurde tropfenweise eine Lösung von 128 mg (0.392 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)-3,4- 30 dihydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 1.5 ml Dimethylsulfoxid gegeben. Nach 15 Minuten wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 61 mg (0.39 mMol) p-Methoxybenzylchlorid in 1 ml Dimethylsulfoxid innerhalb von 10 Minuten tropfenweise zugegeben und das Gemisch 18 Stunden gerührt. Anschließend wurde das 35 Reaktionsgemisch zwischen Essigester und Wasser verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich

das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (200 mg) wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 3:1-Gemisch von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden (neben Ausgangsmaterial und bisalkyliertem Produkt) 63 mg (38% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-3-(4-methoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblores Öl erhalten; MS : 448, 450 [M+H]⁺.

(d) In analoger Weise zu dem unter (c) beschriebenen Verfahren, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)-3,4-dihydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethylnaphthalin der (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS : 411, 413 [M-(C₄H₈)]⁺.

Beispiel 22

(a) Zu einer auf -70° C gekühlten Lösung von 112.5 g (0.48 Mol) 1,4-Dibrombenzol in 1200 ml Diäthyläther wurden innerhalb von 45 Minuten 400 ml einer 1.2 M Lösung von n-BuLi in Hexan so getropft, daß die Temperatur nicht über -60° C stieg. Nach beendeter Zugabe wurde 2.5 Stunden lang bei -70° C nachgerührt. Danach wurde eine Lösung von 90.84 g (0.48 Mol) 1-Benzyl-4-piperidon in 300 ml Äther während einer Stunde bei -70 bis -65° C zugetropft. Nach dem Zutropfen wurde 2 Stunden lang bei -70° C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das kalte Reaktionsgemisch auf 1200 ml einer 15%igen Ammoniumchlorid-Lösung gegossen, das Gemisch in einen Scheidetrichter überführt und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Äther extrahiert, und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Dann wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet unter vermindertem Druck eingedampft, wobei das Rohprodukt als gelblicher Festkörper anfiel. Zur Reinigung wurde dieser in heißem Methylenchlorid gelöst, die Lösung mit Hexan bis zur beginnenden Trübung versetzt und unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Es wurden 121.65 g (73% d.Th.) 1-Benzyl-4-(4-brom-phenyl)-piperidin-4-ol als gelblicher Festkörper erhalten; Smp.: 106° C, MS : 346, 348 (M+H)⁺.

(b) Ein Gemisch von 121.6 g (0.35 Mol) 1-Benzyl-4-(4-brom-phenyl)-piperidin-4-ol und 121.6 g p-Toluolsulfonsäure Monohydrat (0.64 Mol) in 1200 ml Toluol wurde während 4.5 Stunden am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf
5 Raumtemperatur abgekühlt und mit 3N Natronlauge auf pH 10 gestellt. Danach wurde zunächst mit 2000 ml und dann mit 500 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 1000 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck
10 eingedampft. Es wurden 109.1 g (99% d.Th.) 1-Benzyl-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin als gelblicher Festkörper erhalten; MS : 328, 330 (M+H)⁺.

(c) Zu einer Lösung von 51.1 g (0.156 Mol) 1-Benzyl-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin in 350 ml Dimethoxyäthan wurden 16.9 g
15 Natriumborhydrid gegeben und das Reaktionsgemisch 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden während 30 Minuten 95.2 ml Bortrifluorid-Ätherat bei 25-30° C zugetropft, das Reaktionsgemisch anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. In der Folge wurde zunächst eine Lösung von 98.4 g
20 Kaliumhydroxid in 530 ml Wasser langsam zugetropft und danach innerhalb von 15 Minuten 80.7 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxid-Lösung. Anschließend wurde 2 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Zur Aufarbeitung wurde das abgekühlte Reaktionsgemisch über Dicalit filtriert und dieses mit Methylenchlorid nachgewaschen. Die erhaltene
25 Lösung wurde mit 700 ml Methylenchlorid versetzt, die organische Phase abgetrennt und dann die wäßrige Phase mit 300 ml Methylenchlorid nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 200 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Die
30 Kristallisation des Rohprodukts aus Aceton lieferte 31 g (57% d.Th.) (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-brom-phenyl)-piperidin-3-ol als farblose Kristalle; Smp.: 125-129°C.

(d) Ein Schlenkrohr wurde unter Argon mit 74.9 mg (0.29 mMol) PdCl₂(CH₃CN)₂, 168.0 mg (0.303 mMol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen und 10 ml Methanol (unter Argon destilliert) beladen und das
35 Reaktionsgemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die

rotbraune Suspension wurde unter Argon in einen mit einem Glaseinsatz versehenen 185 ml Stahlautoklaven transferiert. Danach wurden 10.0 g (29 mMol) (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-brom-phenyl)-piperidin-3-ol (mit Aktivkohle vorbehandelt), 60 ml Methanol und 6 ml (43 mMol) Träthylamin zugegeben. Der Autoklav wurde verschlossen, Kohlenmonoxid mit 15 bar aufgedrückt und das Reaktionsgemisch bei 110° C 20 Stunden lang unter konstantem Druck gerührt. Nach dem Abkühlen des Autoklaven und Entspannen der Gase wurde das orangefarbene Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft. Der feste, orangefarbene Rückstand wurde in 20 ml Methylenchlorid gelöst, Die Lösung wurde zweimal mit je 100 ml 5%iger Natriumcarbonat-Lösung bzw. mit 100 ml Wasser gewaschen und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der gelb-braune feste Rückstand wurde zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 1:1-Gemisches von Essigester und Hexan als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 7.74 g (82% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(1-Benzyl-3-hydroxy-piperidin-4-yl)-benzoesäuremethylester als weißer Festkörper erhalten; Smp.: 103-104° C; MS : 326 (M+H)⁺.

(e) Eine Lösung von 5.0 g (15.3 mMol) (3RS,4RS)-4-(1-Benzyl-3-hydroxy-piperidin-4-yl)-benzoesäuremethylester in 50 ml Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemperatur mit 720 mg (32.9 mMol) Lithiumborhydrid versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 15 Stunden lang auf 60° C erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit 20 ml Wasser versetzt und danach zweimal mit je 50 ml Essigester ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das erhaltene rohe (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-hydroxymethyl-phenyl)-piperidin-3-ol (Rf : 0.23, SiO₂, Methylenchlorid:Methanol:Ammoniak=95:5:0.1) wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe eingesetzt.

(f) Eine Lösung von 2.0 g (6.72 mMol) (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-hydroxymethyl-phenyl)-piperidin-3-ol in 100 ml Äthanol wurde in Gegenwart von 1.0 g Palladiumoxid/Kohle (20%ig) bei Raumtemperatur und 3 bar 4 Stunden lang hydriert. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator über Dicalit abgesaugt und der Rückstand zweimal mit je 50 ml Äthanol gewaschen. Die Äthanollösung wurde unter

vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand an Kieselgel unter Verwendung eines 65:10:1-Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 1.1 g (79% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-piperidin-3-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS : 207 (M)⁺.

(g) Eine Lösung von 1.10 g (5.31 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-piperidin-3-ol in 20 ml Dimethylformamid wurde bei 0° C mit 0.59 g (5.82 mMol) Triäthylamin und 1.22 g (5.57 mMol) Di-tert-butylidicarbonat versetzt und während 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Dimethylformamid im Ölpumpenvakuum abdestilliert und zur Reinigung des Rückstandes an Kieselgel unter Verwendung eines 98:2-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 1.51 g (92% d.Th.) (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxymethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum erhalten; MS : 233 (M-C₄H₁₀O)⁺.

(h) Eine Lösung von 1.50 g (5.14 mMol) (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxymethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, 1.73 g (6.16 mMol) Triphenylchlormethan und 674 mg (6.68 mMol) Triäthylamin in 20 ml Methylenchlorid wurde 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 10 ml Wasser und 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 95:5-Gemisches von Toluol und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 2.08 g (77.5% d.Th.) (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-trityloxymethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum erhalten; MS : 567 (M+NH₄)⁺.

(i) Zu einer Lösung von 2.08 g (3.78 mMol) (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-trityloxymethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 1.0 g (4.54 mMol) 2-Brommethylnaphthalin in 30 ml Dimethylformamid wurden 290 mg (6.05 mMol) Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Weißöl) gegeben und die Reaktionsmischung 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch im Ölpumpenvakuum eingedampft, der Rückstand

zwischen 100 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 100 ml Essigester verteilt und danach die abgetrennte Wasserphase zweimal mit je 50 ml Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten Essigesterextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Zur Reinigung des Rohproduktes wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 4:1-Gemisches von Methylenchlorid und Hexan als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 2.27 g (87% d.Th.) (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-(4-trityloxymethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 707 (M+NH₄)⁺.

(j) Eine Lösung von 1.07 g (1.48 mMol) (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-(4-trityloxymethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 15 ml Methylenchlorid wurde bei Raumtemperatur mit 2 ml 2 N Chlorwasserstoff in Methanol versetzt und 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung in 30 ml gesättigte Natriumcarbonat-Lösung gegossen und diese zweimal mit je 50 ml Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Zur Reinigung des Rohproduktes wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 99:1-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 580 mg (82% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 447 (M)⁺.

(k) Eine Lösung von 45 mg (0.1 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, 12 mg (0.12 mMol) Triäthylamin und 12 mg (0.1 mMol) Pivalinsäurechlorid in 5 ml Methylenchlorid wurde bei Raumtemperatur 15 Stunden lang gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit 10 ml Methylenchlorid verdünnt, dann mit 5 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 4:1-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 39 mg (73% d.Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(2,2-Dimethyl-propionyloxymethyl)-phenyl]-3-

(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 549 (M+NH₄)⁺.

(l) Eine Lösung von 35 mg (0.07 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(2,2-Dimethyl-propionyloxymethyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 2 ml 2 M Chlorwasserstoff in Methanol wurde 4.5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Diäthyläther aufgenommen, wobei ein Teil (15 mg, 49% d.Th.) des 2,2-Dimethyl-propionsäure (3RS,4RS)-4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzylester Hydrochlorid in Form weißer Kristalle erhalten wurde; MS : 432 (M+H)⁺.

Beispiel 23

Eine Lösung von 1.10 g (1.59 mMol) (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-(4-trityloxymethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 50 ml Methanol wurde bei Raumtemperatur mit 30 ml einer 2 M Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol versetzt und 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand zwischen 30 ml gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und 50 ml Essigester verteilt. Die Wasserphase wurde nochmals mit 50 ml Essigester ausgeschüttelt, danach die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Zur Reinigung des Rohproduktes wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 90:10-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 462 mg (83% d.Th.) (3RS,4RS)-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenyl]-methanol als farbloser Festkörper erhalten; MS : 348 (M+H)⁺.

Beispiel 24

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Säure die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Benzoyloxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester den Benzoessäure (3RS,4RS)-4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-benzylester als farbloser Schaum; MS : 452 (M+H)⁺;

- 2) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(3-Methoxy-benzoyloxymethyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das 3-Methoxy-benzoesäure (3RS,4RS)-4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS :
5 482 (M+H)⁺;
- 3) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(3,5-Dimethoxy-benzoyloxymethyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das 3,5-Dimethoxy-benzoesäure (3RS,4SR)-4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS :
10 512 (M+H)⁺;
- 4) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Cyclohexancarbonyloxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das Cyclohexancarbonsäure (3RS,4RS)-4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-benzylester Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS :
15 458 (M+H)⁺;
- 5) - aus (3RS,4RS)-[4-(2-Chlor-benzoyloxymethyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das 2-Chlor-benzoesäure (4RS,3RS)-4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzylester Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS : 486 (M+H)⁺;
20
- 6) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Methoxycarbonyloxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Kohlensäuremethylester (3RS,4RS)-4-(Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzylester Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 406
25 (M+H)⁺;
- 7) - aus Pyridin-4-carbonsäure (3RS,4RS)-4-(1-tert-Butoxycarbonyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzylester das Pyridin-4-carbonsäure (3RS,4RS)-4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-benzyl ester Hydrochlorid als gelbliches Öl; MS : 453 (M+H)⁺;
30
- 8) - aus Pyrazin-2-carbonsäure (3RS,4RS)-4-[1-tert-Butoxycarbonyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-benzylester das Pyrazin-2-carbonsäure (3RS,4RS)-4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 454 (M+H)⁺;

- 9) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Chlor-benzoyloxymethyl)-phenyl]-3-(1-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das 2-Chlor-benzoesäure (3RS,4RS)-4-[3-(1-Methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-benzylester Trifluoracetat als
5 farbloser Festkörper; MS : 516 (M+H)⁺;
- 10) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(4-Hydroxy-benzoyloxymethyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das 4-Hydroxy-benzoesäure (3RS,4RS)-4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzylester Hydrochlorid als gelblicher Festkörper; MS : 468 (M+H)⁺;
- 11) - aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(pyridin-2-ylcarbamoxyloxymethyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Pyridin-2-yl-carbaminsäure (3RS,4RS)-4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-benzylester Hydrochlorid als farbloser
15 Schaum; R_f : 0.15 (SiO₂, Methylenchlorid : Methanol Ammoniak = 90 : 10 : 0.1);
- 12) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propenyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Methoxy-propenyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als
20 gelbes Öl; MS : 388 (M+H)⁺;
- 13) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propenyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propenyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als gelbes Öl; MS : 478 (M+H)⁺;
- 25 14) - aus (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Chlor-benzoyloxy)-propyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester der (3RS,4RS)-2-Chlor-benzoesäure 3-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenyl]-propylester als gelbliches Öl; MS : 514, 516
30 (M+H)⁺;

Die Ausgangssubstanzen wurden analog zu dem in Beispiel 22 (k) beschriebenen Verfahren wie folgt erhalten:

- 5 (a) Aus (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und Benzoylchlorid der (3RS,4RS)-4-(4-Benzoyloxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 552 (M+H)⁺.
- 10 (b) Aus (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 3-Methoxybenzoylchlorid der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Methoxy-benzoyloxymethyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 582 (M+H)⁺.
- 15 (c) Aus (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 3,5-Dimethoxybenzoylchlorid der (3RS,4RS)-4-[4-(3,5-Dimethoxy-benzoyloxymethyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 612 (M+H)⁺.
- 20 (d) Aus (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und Cyclohexancarbonsäurechlorid der (3RS,4RS)-4-(4-Cyclohexan-carbonyloxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 558 (M+H)⁺.
- 25 (e) Aus (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 2-Chlorbenzoylchlorid der (3RS,4RS)-[4-(2-Chlor-benzoyloxymethyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 586 (M+H)⁺.
- 30 (f) Aus (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und Chlorameisensäuremethylester der (3RS,4RS)-4-(4-Methoxycarbonyloxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl.
- (g) Eine Lösung von 60 mg (0.13 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, 16 mg (0.13 mMol) Isonicotinsäure, 34 mg (0.26 mMol) Äthyldiisopropylamin und 58 mg (0.13 mMol) Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-

(dimethylamino)-phosphonium Hexafluorophosphat (BOP) in 5 ml Acetonitril wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand ohne weitere Aufarbeitung an Kieselgel unter Verwendung eines 3:1-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 15 mg (21% d.Th.) Pyridin-4-carbonsäure (3RS,4RS)-4-(1-tert-Butoxycarbonyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 552 (M)⁺.

10 (h) In analoger Weise wie unter (g) beschrieben, wurde durch Kondensation von (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und Pyrazincarbonsäure unter Verwendung von 1,1-Carbonyldiimidazol als Kondensationsmittel der (3RS,4RS)-Pyrazin-2-carbonsäure 4-[1-tert-
15 Butoxycarbonyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-benzylester erhalten; MS : 554 (M+H)⁺.

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (i)-(k) beschrieben, wurde wie folgt verfahren:

20 (i) Die Alkylierung von (3RS,4RS)-4-(1-Benzyl-3-hydroxy-piperidin-4-yl)-benzoesäuremethylester mit 2-Brommethyl-1-methoxy-naphthalin ergab den (3RS,4RS)-3-(1-Methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-trityloxymethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblores Öl; MS : 720 (M+H)⁺.

25 (j) Die Abspaltung der Tritylgruppe aus dem (3RS,4RS)-3-(1-Methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-trityloxymethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester lieferte den (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(1-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblores Öl; MS : 478 (M+H)⁺.

30 (k) Die Acylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(1-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Chlorbenzoylchlorid ergab den (3RS,4RS)-4-[4-(2-Chlorbenzoyloxymethyl)-phenyl]-3-(1-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblores Öl; MS : 615 (M+H)⁺.

(l) In analoger Weise wie unter (g) beschrieben, wurde durch Kondensation von (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 4-(2-Trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzoesäure unter Verwendung von N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid (EDC) als Kondensationsmittel der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzoyloxymethyl]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten; MS : 715 (M+NH₄)⁺.

Die 4-(2-Trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzoesäure wurde, in analoger Weise wie in Beispiel 5 (a) beschrieben, durch Umsetzung von 4-Hydroxybenzoesäuremethylester mit 2-(Trimethylsilyl)-äthoxymethylchlorid und anschließende basische Verseifung des Esters als farbloser Festkörper erhalten.

(m) Eine Lösung von 57 mg (0.13 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, 20 mg (0.14 mMol) Pyridin-2-carbonylazid [H.Saikachi und T.Kitgawa, Chem.Pharm.Bull. 25 (7), 1651-1657 (1977)] und 3 mg 4-Dimethylaminopyridin in 3 ml Toluol wurde 3 Stunden lang auf 90° C erwärmt. Anschließend wurde das Toluol unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in 15 ml Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung mit 5 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde danach über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der ölige Rückstand wurde mit einem Gemisch von Äther und Hexan aufgenommen und zur Kristallisation gebracht. Es wurden 64 mg (88% d.Th.) (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(pyridin-2-ylcarbamoxyloxymethyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 568 (M+H)⁺.

(n) Ein Schlenkrohr wurde unter Argon mit 25.6 mg (0.114 mMol) Pd(OAc)₂, 69.6 mg (0.229 mMol) Tri(o-tolyl)phosphin und 20 ml DMF (unter Argon destilliert beladen und das Reaktionsgemisch 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Ein 200 ml-Sulfierkolben wurde unter Argon und unter Rühren mit 8.15 g (22.9 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Brom-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 25 (c)], 100 ml DMF, 3.73 ml (34.3 mMol) Acrylsäureäthylester, 2.25 g (27.5 mMol) Natriumacetat und der gelben Katalysatorlösung beladen. Das Reaktionsgemisch wurde bei 120 °C während 6 Stunden

gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde nach 5 Stunden eine Lösung von 5.1 mg Pd(OAc)₂ und 14.3 mg Tri(o-tolyl)phosphin in 5 ml DMF zugegeben. Das dunkle Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingedampft. Der graue feste Rückstand wurde in Äther aufgenommen und die trübe Lösung wurde dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der gelbe feste Rückstand wurde an 250 g Kieselgel unter Verwendung eines 2:1-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Nach der Kristallisation aus Essigester wurden 6.66 g (77 % d.Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Äthoxycarbonyl-vinyl)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblose Kristalle erhalten; MS : 376 (M+H)⁺.

(o) Die Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Äthoxycarbonyl-vinyl)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethylnaphthalin, analog dem im Beispiel 22 (i) beschriebenen Verfahren, ergab den (3RS,4RS)-4-[4-(2-Äthoxycarbonyl-vinyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Harz; MS : 516 (M+H)⁺.

(p) Zu einer Lösung von 698 mg (1.35 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Äthoxycarbonyl-vinyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 15 ml Toluol wurden tropfenweise bei -50 °C 5 ml (5 mMol) einer Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) (1M in Hexan) gegeben und das Gemisch 30 Minuten bei -50 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch tropfenweise bei -50 °C mit 10 ml Äthanol versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit 20 ml Wasser und 20 ml gesättigter Kaliumnatriumtartrat-Lösung versetzt und danach dreimal mit je 50 ml Essigester ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 6:4-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 354 mg (55% d.Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propenyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 474 (M+H)⁺.

(q) Die Acylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propenyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Benzoylchlorid, analog dem im Beispiel 22 (k) beschriebenen Verfahren, lieferte den (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propenyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblo-
5 ses Harz; MS : 578 (M+H)⁺.

(r) Eine Lösung von 2.0 g (5.35 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Äthoxycarbonyl-vinyl)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 100 ml Äthanol wurde mit 200 mg Palladium/Kohle (Typ E101R) versetzt und 1 Stunde lang bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und mit Äthanol nachgewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der leicht graue Rückstand (1.97 g) wurde mit denen aus drei analogen Hydrieransätzen vereinigt (total 3.08 g). Zur Reinigung wurde das Rohprodukt an Kieselgel unter Verwendung eines 2:1-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert und danach aus Essigester/Hexan kristallisiert. Man erhielt 2.67 g (87 % d.Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Äthoxycarbonyl-äthyl)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblose Kristalle; MS : 378 (M+H)⁺.
10
15
20

(s) Analog zu dem im Beispiel 22 (i) beschriebenen Verfahren wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Äthoxycarbonyl-äthyl)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethylnaphthalin der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Äthoxycarbonyl-äthyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten; MS : 518 (M+H)⁺.
25

(t) Analog zu dem im Beispiel 22 (e) beschriebenen Verfahren wurde durch Reduktion des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Äthoxycarbonyl-äthyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mittels Lithiumborhydrid der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 476 (M+H)⁺.
30

(u) Die Acylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Chlor-benzoylchlorid, analog dem im Beispiel 22 (k) beschriebenen
35

Verfahren, ergab den (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Chlor-benzoyloxy)-propyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen, amorphen Festkörper; MS : 614.6, 616 (M+H)⁺.

Beispiel 25

- 5 (a) Das Gemisch von 1.0 g (2.9 mMol) (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-brom-phenyl)-piperidin-3-ol [Beispiel 22 (c)], 1.36 ml (10.2 mMol) Chlorameisensäure-2,2,2-trichloräthylester und 0.90 g (12.6 mMol) Lithiumcarbonat in 20 ml Toluol wurde während 18 Stunden auf 105° C erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das abgekühlte Reaktionsgemisch auf
10 20 ml Eiswasser gegossen und anschließend dreimal mit je 25 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das erhaltene Rohmaterial wurde zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 2:3-Gemisches von Methylenchlorid und Hexan als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 1.3 g
15 (76% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Brom-phenyl)-3-(2,2,2-trichlor-äthoxycarbonyloxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichloräthylester als farbloser Festkörper erhalten; R_f : 0.17 (SiO₂, Methylenchlorid : Hexan = 1 : 1), MS: 622, 624, 626 (M+NH₄)⁺.
- 20 (b) Das Gemisch von 1.3 g (2.1 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Brom-phenyl)-3-(2,2,2-trichlor-äthoxycarbonyloxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichloräthylester und 1.54 g aktiviertem Zink in 20 ml Eisessig wurde 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Zink abfiltriert, der Rückstand mit Eisessig nachgewaschen und
25 die Lösung anschließend unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen 20 ml gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und 30 ml Essigester verteilt, danach die abgetrennte wäßrige Phase zweimal mit je 30 ml Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über
30 Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Die Kristallisation des Rückstandes unter Verwendung eines 1:2-Gemisches von Essigester und Hexan lieferte 250 mg (46% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Brom-phenyl)-piperidin-3-ol als farblosen Festkörper; MS : 255, 257 (M)⁺. Die Mutterlauge wurde zur Reinigung
35 an Kieselgel unter Verwendung eines 4:1-Gemisches von

Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden weitere 101 mg (18% d.Th.) erhalten.

- (c) Eine Lösung von 351 mg (1.37 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Brom-phenyl)-piperidin-3-ol in 12 ml Dimethylformamid wurde mit 139 mg (1.37 mMol) Triäthylamin und 300 mg (1.37 mg) Di-tert-butyldicarbonat versetzt und während 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Dimethylformamid im Ölpumpenvakuum abdestilliert und der Rückstand aus einem 1:1-Gemisch von Äther und Hexan kristallisiert. Es wurden 318 mg (65% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Brom-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 299, 301 (M-C₄H₈)⁺. Die Chromatographie der Mutterlauge an Kieselgel unter Verwendung eines 98:2-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel lieferte weitere 96 mg (19% d.Th.) des Produkts.
- (d) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (d) beschrieben, wurde durch Carbonylierung von (3RS,4RS)-4-(4-Brom-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester unter Verwendung von PdCl₂(CH₃CN)₂ und 1,3-Bis(diphenylphosphino)-propan als Katalysator in Gegenwart von Triäthylamin unter 10 bar Kohlenmonoxid bei 100° C während 40 Stunden der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als weiße Kristalle erhalten; Smp.: 145.5-146° C, MS : 279 (M-C₄H₈)⁺.
- (e) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (i) beschrieben, wurde durch Alkylierung von (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit 2-Brommethylnaphthalin das (3RS,4RS)-4-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 476 (M+H)⁺.
- (f) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde nach Abspaltung der BOC-Gruppe aus (3RS,4RS)-4-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzoesäure methylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper erhalten; MS : 344 (M-OCH₃)⁺.

Beispiel 26

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (3RS,4RS)-3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(3-hydroxymethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das
5 (3RS,4RS)-[3-[3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenyl]-methanol als farbloses amorphes Pulver; MS : 454 (M+H)⁺;
- 2) - aus (3RS,4RS)-4-(3-Benzoyloxymethyl-phenyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Benzoesäure
10 (3RS,4RS)-3-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 452 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt erhalten:

- (a) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (a)-(d) beschrieben, wurde
15 ausgehend von 3-Bromphenyllithium und 1-Benzyl-4-piperidon der (3RS,4RS)-3-(1-Benzyl-3-hydroxy-piperidin-4-yl)-benzoesäure methylester als leicht gelbes Harz erhalten; MS : 325 (M)⁺.
- (b) In analoger Weise wie in Beispiel 2 (e) beschrieben, wurde durch
20 katalytische Hydrierung des (3RS,4RS)-3-(1-Benzyl-3-hydroxy-piperidin-4-yl)-benzoesäure methylesters die Benzyl-Gruppe abgespalten. Der erhaltene rohe (3RS,4RS)-3-(3-Hydroxy-piperidin-4-yl)-benzoesäure methylester wurde ohne weitere Reinigung und Charakterisierung, analog zu Beispiel 22 (g), mit Di-tert-butylidicarbonat zum (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(3-methoxycarbonyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 304 (M-OCH₃)⁺, umgesetzt.
25
- (c) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (i) beschrieben, wurde durch
Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(3-methoxycarbonyl-phenyl)-
piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 1-Benzoyloxy-3-chlormethyl-
naphthalin der (3RS,4RS)-3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(3-
30 methoxycarbonyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes amorphes Pulver erhalten; MS : 582 (M+H)⁺.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (e) beschrieben, wurde durch Reduktion von (3RS,4RS)-3-(4-Benzyl oxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(3-methoxycarbonyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Lithiumborhydrid der (3RS,4RS)-3-(4-Benzyl oxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(3-hydroxymethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 554 (M+H)⁺.

(e) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (i) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(3-methoxycarbonyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethylnaphthalin der (3RS,4RS)-4-(3-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 493 (M+NH₄)⁺.

(f) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (e) beschrieben, wurde durch Reduktion von (3RS,4RS)-4-(3-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Lithiumborhydrid der 4-(3-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 448 (M+H)⁺.

(g) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (k) beschrieben, wurde durch Acylierung des (3RS,4RS)-4-(3-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Benzoylchlorid der (3RS,4RS)-4-(3-Benzoyloxymethyl-phenyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 569 (M+NH₄)⁺.

25

Beispiel 27

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe die folgenden Verbindungen erhalten:

30

1) - Aus (3RS,4RS)-3-(4-Benzyl oxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(3-methoxycarbonyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester der (3RS,4RS)-3-[3-(4-Benzyl oxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-benzoesäure methylester als farbloses amorphes Pulver; MS : 482 (M+H)⁺;

2) - aus (3RS,4RS)-4-(3-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester der (3RS,4RS)-3-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-benzoesäure methylester als farbloses Öl; MS : 376 (M+H)⁺.

5

Beispiel 28

Aus 57 mg rohem (3RS,4RS)-3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(3-fluormethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde, in analoger Weise wie in den Beispiel 22 beschrieben, durch Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(3-fluormethyl-phenyl)-piperidin als leicht gelbes Harz erhalten; MS: 456 (M+H)⁺.

10

Der als Ausgangsstoff eingesetzte (3RS,4RS)-3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(3-fluormethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde wie folgt hergestellt:

15

Eine Lösung von 18 mg (0.106 mMol) Diäthylamino-schwefeltrifluorid (DAST) in 1 ml Methylenchlorid wurde auf -65 °C abgekühlt und dazu eine Lösung von 56 mg (0.101 mMol) (3RS,4RS)-3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(3-hydroxymethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 1 ml Methylenchlorid bei -60°C bis -65°C innerhalb von 3 Minuten getropft. Die entstandene gelbe Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde nachgerührt. Anschließend wurde das Gemisch zwischen Methylenchlorid und 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhielt 57 mg rohen (3RS,4RS)-3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(3-fluormethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, der ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

20

25

30

Beispiel 29

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (a) beschrieben, wurde, ausgehend von 1-Benzyl-4-piperidon und rac.-2-[2-(4-Brom-phenyl)-äthoxy]-tetrahydropyran, das (RS)-1-Benzyl-4-[4-[2-(tetrahydro-pyran-2-

yl oxy)-äthyl]-phenyl]-piperidin-4-ol als gelbes Öl erhalten; MS : 396 (M+H)⁺.

(b) Eine Lösung von 78 g (197 mMol) (RS)-1-Benzyl-4-[4-[2-(tetrahydro-
pyran-2-yloxy)-äthyl]-phenyl]-piperidin-4-ol in 400 ml Methanol wurde
5 mit 470 ml 2 N Salzsäure versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur
gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung in 1500 ml
gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und
anschließend dreimal mit je 1000 ml Essigester extrahiert. Die
vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat
10 getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Zur
Reinigung der Rohsubstanz wurde eine Flash-Chromatographie an
Kieselgel unter Verwendung eines 95:5-Gemisches von
Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel durchgeführt. Es
wurden 51.6 g (84% d.Th.) 1-Benzyl-4-[4-(2-hydroxy-äthyl)-phenyl]-
15 piperidin-4-ol als gelblicher Festkörper erhalten; MS : 312 (M+H)⁺.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (b) beschrieben, wurde durch
eine Eliminierungsreaktion aus 1-Benzyl-4-[4-(2-hydroxy-äthyl)-phenyl]-
piperidin-4-ol mittels p-Toluolsulfonsäure das 2-[4-(1-Benzyl-1,2,3,6-
tetrahydro-pyridin-4-yl)-phenyl]-äthanol als farbloses Öl erhalten; MS :
20 293 (M)⁺.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (c) beschrieben, wurde aus 2-[4-
(1-Benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-phenyl]-äthanol mittels Hydro-
borierung das (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-[4-(2-hydroxy-äthyl)-phenyl]-
piperidin-3-ol als farbloses Öl erhalten; MS : 311 (M)⁺.

(e) In analoger Weise wie in Beispiel 2 (e) und Beispiel 22 (g)
beschrieben, wurde durch katalytische Hydrierung von (3RS,4RS)-1-
Benzyl-4-[4-(2-hydroxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-3-ol das (3RS,4RS)-4-[4-
(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-3-ol erhalten, das ohne weitere
Reinigung und Charakterisierung mit Di-tert-butyl dicarbonat zum
30 (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(2-hydroxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-
carbonsäure tert-butylester umgesetzt wurde; farbloses Öl, MS : 322
(M+H)⁺.

(f) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (h) beschrieben, wurde durch
Einführung der Trityl-Gruppe aus (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(2-hydroxy-

äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(2-trityloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum erhalten; MS : 581 (M+NH₄)⁺.

5 (g) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (i) beschrieben, wurde durch Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin aus dem (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(2-trityloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester der (3RS,4RS)- 3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-trityloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 721 (M+H)⁺.

10 (h) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (j) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4RS)- 3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-trityloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Abspaltung der Trityl-Gruppe der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser
15 Festkörper erhalten; MS : 462 (M+H)⁺.

(i) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (k) beschrieben, wurde durch Acylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Cyclopropan-carbonsäurechlorid der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Cyclopropylcarbonyloxy-
20 äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 572 (M+H)⁺.

(j) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Trifluoressigsäure in Methylenchlorid aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(2-Cyclopropylcarbonyloxy-
25 äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Cyclopropanecarbonsäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-äthylester Trifluoracetat als weißer Festkörper erhalten; MS : 430 (M+H)⁺.

Beispiel 30

30 In analoger Weise wie in Beispiel 23 beschrieben, wurden durch gleichzeitige Abspaltung der BOC- und Tritylgruppe die folgenden Verbindung erhalten:

- aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-trityloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-2-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenyl]-äthanol Hydrochlorid als weißes Pulver; MS : 362 (M+H)⁺;

5

Beispiel 31

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (1) wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Säure die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Benzoesäure
10 (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-äthylester Hydrochlorid als weißer Festkörper; MS : 466 (M+H)⁺;
- 2) - aus (3RS,4RS)-4-[4-[2-(3-Methoxy-benzoyloxy)-äthyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das 3-Methoxy-benzoesäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-
15 piperidin-4-yl)-phenyl]-äthylester Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 496 (M+H)⁺;
- 3) - aus (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-Methoxy-benzoyloxy)-äthyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das 2-Methoxy-benzoesäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-
20 piperidin-4-yl)-phenyl]-äthylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 496 (M+H)⁺;
- 4) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxyacetoxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Benzoyloxy-essigsäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-
25 piperidin-4-yl)-phenyl]-äthylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 510 (M+H)⁺;
- 5) - aus (3RS,4RS)-4-[4-[2-[(4-Methoxy-phenyl)-acetoxy]-äthyl]-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester unter
Verwendung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (4-Methoxy-phenyl)-essigsäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-yl-
30 methoxy)-piperidin-4-yl]-phenyl]-äthylester Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS : 510 (M+H)⁺;

- 6) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Cyclohexylcarbonyloxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das Cyclohexancarbonsäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-äthylester Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS : 472 (M+H)⁺;
- 7) - aus (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2,6-Dichlor-benzoyloxy)-äthyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das 2,6-Dichlor-benzoesäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-äthylester Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS : 534 (M+H)⁺;
- 8) - aus (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2,6-Dimethoxy-benzoyloxy)-äthyl]-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das 2,6-Dimethoxy-benzoesäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-äthylester Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS : 526 (M+H)⁺;
- 9) - aus (3RS,4RS)-[4-[4-[2-(2-Acetoxy-benzoyloxy)-äthyl]-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin]-1-carbonsäure tert-butylester unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das 2-Acetoxy-benzoesäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-äthylester Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS : 524 (M+H)⁺;
- 10) - aus (3RS,4RS)-[4-[2-(2-Chlor-benzoyloxy)-äthyl]-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das 2-Chlor-benzoesäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-äthylester Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS : 500 (M+H)⁺;
- 11) - aus (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-pyridin-2-ylcarbonyloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Pyridin-2-yl-carbaminsäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-naphthalin-2-

ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-äthylester Hydrochlorid als farbloser Schaum; MS : 482 (M+H)⁺;

12) - aus (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-phenylcarbamoyloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Phenyl-carbaminsäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-äthylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 598 (M+H)⁺;

13) - aus (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-pyridin-3-ylcarbonyloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Pyridin-3-carbonsäure (3RS,4SR)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-äthylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 467 (M+H)⁺;

14) - aus (3RS,4RS)-Pyridin-2-carbonsäure 2-[4-[1-tert-Butoxycarbonyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenyl]-äthylester den Pyridin-2-carbonsäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-äthylester als farbloses Öl; MS : 467 (M+H)⁺;

15) - aus (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-thiophen-3-ylcarbonyloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das Thiophen-3-carbonsäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-äthylester Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS : 472 (M+H)⁺;

16) - aus (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-thiophen-3-ylacetoxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das Thiophen-2-ylessigsäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-äthylester Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS : 486 (M+H)⁺;

17) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Imidazol-2-ylcarbonyloxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das Imidazol-2-carbonsäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-äthylester Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS : 456 (M+H)⁺;

- 18) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthyl)-phenyl]-3-(4-benzyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Benzoessäure (3RS,4RS)-2-[4-[3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenyl]-äthylester Hydrochlorid als gelblicher Festkörper; MS : 572 (M+H)⁺.

Die folgenden Ausgangssubstanzen wurden analog zu dem in Beispiel 22 (k) beschriebenen Verfahren erhalten:

- (a) Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und Benzoylchlorid der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 583 (M+NH₄)⁺.
- (b) Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 3-Methoxybenzoylchlorid der (3RS,4RS)-4-[4-[2-(3-Methoxy-benzoyloxy)-äthyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 593 (M+H)⁺.
- (c) Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 2-Methoxybenzoylchlorid der (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-Methoxy-benzoyloxy)-äthyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; R_f : 0.35 (SiO₂, Hexan:Essigester=2:1).
- (d) Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und Benzyloxyacetylchlorid der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxyacetoxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 627 (M+NH₄)⁺.
- (e) Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 4-Methoxyphenylacetylchlorid der (3RS,4RS)-4-[4-[2-[(4-Methoxy-phenyl)-acetoxy]-äthyl]-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 627 (M+NH₄)⁺.

- (f) Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und Cyclohexancarbonsäurechlorid der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Cyclohexylcarbonyloxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 572 (M+H)⁺.
- (g) Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 2,6-Dichlorbenzoylchlorid der (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2,6-Dichlor-benzoyloxy)-äthyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 651 (M+NH₄)⁺.
- (h) Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 2,6-Dimethoxybenzoylchlorid der (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2,6-Dimethoxybenzoyloxy)-äthyl]-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser amorpher Festkörper; MS : 643 (M+NH₄)⁺.
- (i) Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und O-Acetylsalicylsäurechlorid der (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-Acetoxy-benzoyloxy)-äthyl]-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 641 (M+NH₄)⁺.
- (j) Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 2-Chlorbenzoylchlorid der (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-Chlor-benzoyloxy)-äthyl]-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 617 (M+NH₄)⁺.
- (k) In analoger Weise wie in Beispiel 24 (m) beschrieben, wurde durch Umsetzung von (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Pyridin-2-carbonylazid der (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-pyridin-2-ylcarbonyloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblose Kristalle erhalten; MS : 582 (M+H)⁺.

- (l) In analoger Weise wie in Beispiel 24 (m) beschrieben, wurde durch Umsetzung von (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Phenylisocyanat der (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-phenylcarbamoxyloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS: 481 (M+H)⁺.
- (m) In analoger Weise wie in Beispiel 24 (g) beschrieben, wurde durch Kondensation von (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und Nicotinsäure der (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-pyridin-3-ylcarbonyloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS: 567 (M+H)⁺.
- (n) In analoger Weise wie in Beispiel 24 (g) beschrieben, wurde durch Kondensation von (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und Pyridin-2-carbonsäure unter Verwendung von 1,1-Carbonyldiimidazol als Kondensationsmittel der (3RS,4RS)-Pyridin-2-carbonsäure 2-[4-[1-tert-Butoxycarbonyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenyl]-äthylester als farbloses Öl erhalten; MS : 467 (M+H)⁺.
- (o) In analoger Weise wie in Beispiel 24 (g) beschrieben, wurde durch Kondensation von (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und Thiophen-3-carbonsäure unter Verwendung von 1,1-Carbonyldiimidazol als Kondensationsmittel der (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-thiophen-3-ylcarbonyloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als weiße Kristalle erhalten; MS : 572 (M+H)⁺.
- (p) In analoger Weise wie in Beispiel 24 (g) beschrieben, wurde durch Kondensation von (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 3-Thiophenessigsäure unter Verwendung von 1,1-Carbonyldiimidazol als Kondensationsmittel der (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-thiophen-3-ylacetoxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 603 (M+NH₄)⁺.

- (q) In analoger Weise wie in Beispiel 24 (g) beschrieben, wurde durch Kondensation von (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und Imidazol-2-carbonsäure unter Verwendung von 1,1-Carbonyldiimidazol als Kondensationsmittel der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Imidazol-2-ylcarbonyloxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 556 (M+H)⁺.

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (i)-(k) beschrieben, wurde wie folgt verfahren:

- (r) Die Alkylierung von (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(2-trityloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit 1-Benzyl-3-chlormethyl-naphthalin ergab den (3RS,4RS)-3-(4-Benzyl-2-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-trityloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 827 (M+NH₄)⁺.
- (s) Die Abspaltung der Tritylgruppe aus dem (3RS,4RS)-3-(4-Benzyl-2-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-trityloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester lieferte den (3RS,4RS)-3-(4-Benzyl-2-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-hydroxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 568 (M+H)⁺.
- (t) Die Acylierung des (3RS,4RS)-3-(4-Benzyl-2-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-hydroxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Benzoylchlorid ergab den (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthyl)-phenyl]-3-(4-benzyl-2-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 689 (M+NH₄)⁺.

25

Beispiel 32

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Säure die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(naphthalin-2-ylmethoxymethyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-(4-naphthalin-2-ylmethoxymethyl-phenyl)-piperidin Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 488 (M+H)⁺;

- 2) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(4-Methoxy-phenoxy-methyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[4-(4-Methoxy-phenoxy-methyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin als gelber Schaum; MS : 454 (M+H)⁺;
- 5 3) - aus (3RS,4RS)-3-(1-Methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenoxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1-Methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenoxy-äthyl)-phenyl]-piperidin Trifluoracetat als farbloses Öl; MS : 468 (M+H)⁺;
- 10 4) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Methoxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[4-(2-Methoxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 376 (M+H)⁺.

Die als Ausgangssubstanzen eingesetzten BOC-Derivate wurden
15 wie folgt hergestellt:

- (a) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (i) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxymethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethylnaphthalin der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(naphthalin-2-ylmethoxymethyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als
20 farbloses Öl erhalten; R_f : 0.31 (SiO₂, Hexan:Essigester=2:1).
- (b) Eine Lösung von 200 mg (0.45 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 10 ml Tetrahydrofuran wurde in der Folge mit 143 mg (0.58
25 mMol) Triphenylphosphin, 94 mg (0.58 mMol) Azodicarbonsäurediethylester und 166 mg (1.35 mMol) Hydrochinonmonomethyläther versetzt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 15 Stunden lang gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 20 ml Methylenchlorid verdünnt und mit 20 ml gesättigter
30 Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Zur Reinigung des Rohprodukts wurde an Kieselgel unter Verwendung von Methylenchlorid als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 245 mg eines farblosen Öls erhalten,

das neben (3RS,4RS)-4-[4-(4-Methoxy-phenoxy-methyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, R_f : 0.08 (SiO_2 , Methylenchlorid) auch noch (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester enthält.

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (i)-(j) beschrieben, wurde wie folgt verfahren:

(c) Die Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(2-trityloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethyl-1-methoxy-naphthalin ergab den (3RS,4RS)-3-(1-Methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-trityloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, aus dem nach Abspaltung der Tritylgruppe der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-(1-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und nach Reaktion mit Phenol, analog dem unter (b) beschriebenen Verfahren, der (3RS,4RS)-3-(1-Methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenoxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten wurde; R_f : 0.34 (SiO_2 , Hexan:Essigester=2:1).

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (i) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Methyljodid der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Methoxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 493 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

25

Beispiel 33

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Säure die folgenden Verbindungen erhalten:

1) - Aus (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-phenylsulfanyl-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-phenylsulfanyl-äthyl)-phenyl]-piperidin-Hydrochlorid als weiße Kristalle; MS : 454 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

- 2) - aus dem Gemisch von (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-
[(RS)- und -[(SR)-2-phenylsulfinyl-äthyl]-phenyl]-piperidin-1-
carbonsäure tert-butylester das Gemisch von (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-
ylmethoxy-4-[4-[(RS)- und -[(SR)-2-phenylsulfinyl-äthyl]-phenyl]-
5 piperidin als farbloser, amorpher Festkörper; MS : 470 (M+H)⁺;
- 3) - aus (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-phenylsulfonyl-
äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-
Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-phenylsulfonyl-äthyl)-phenyl]-piperidin
Hydrochlorid als weiße Kristalle; MS : 486 (M+H)⁺;
- 10 4) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzothiazol-2-ylsulfanyl-äthyl)-phenyl]-3-
naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das
(3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzothiazol-2-ylsulfanyl-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-
2-ylmethoxy-piperidin als farbloser Schaum; MS : 511 (M+H)⁺;
- 15 5) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(Benzothiazol-2-ylsulfanylmethyl)-phenyl]-3-
naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das
(3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-
benzylsulfanyl]-benzothiazol als gelber Schaum; MS : 497 (M+H)⁺;
- 20 6) - aus (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(1-phenyl-1H-
tetrazol-5-ylsulfanylmethyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-
butylester das (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(1-phenyl-1H-
tetrazol-5-ylsulfanylmethyl)-phenyl]-piperidin Hydrochlorid als
farbloses Öl; MS : 508 (M+H)⁺;
- 25 7) - aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenoxy-äthyl)-
phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-
(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenoxy-äthyl)-phenyl]-piperidin als
gelblichen Schaum; MS : 438 (M+H)⁺.

Die als Ausgangssubstanzen eingesetzten BOC-Derivate wurden
wie folgt hergestellt:

- 30 (a) Ein Gemisch von 200 mg (0.43 m Mol) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-
äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-
butylester, 263 mg (1.29 mMol) Tributylphosphin und 284 mg (1.29
mMol) Diphenylsulfid in 1 ml Pyridin wurde bei Raumtemperatur 18
Stunden lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch

unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand ohne weitere Aufarbeitung direkt an Kieselgel unter Verwendung von Methylenchlorid als Eluierungsmittel chromatographiert. Der (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-phenylsulfanyl-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute erhalten; MS : 554 (M+H)⁺.

(b) Zu einer Lösung von 128 mg (0.23 mMol) (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-phenylsulfanyl-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 10 ml Methylenchlorid wurde sehr langsam bei Raumtemperatur eine Lösung von 216 mg (0.23 mMol) Tetrabutylammoniumoxon getropft. Nach 6 Stunden wurde die Reaktionslösung unter vermindertem Druck eingedampft und das Rohprodukt zur Abtrennung des bereits entstandenen Sulfons an Kieselgel unter Verwendung eines 2:1-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 100 mg (76% d.Th.) des Gemisches von (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-[(RS)- und -[(SR)-2-phenylsulfinyl-äthyl]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl, das allmählich durchkristallisierte, erhalten; MS : 570 (M+H)⁺.

(c) In analoger Weise wie unter (b) beschrieben, wurde ausgehend von (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-phenylsulfanyl-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester unter Verwendung eines Überschusses von Tetrabutylammoniumoxone der (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-phenylsulfonyl-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum erhalten; MS : 603 (M+NH₄)⁺.

(d) In analoger Weise wie unter (a) beschrieben, wurde durch Reaktion von (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Bis-(Benzothiazol-2-yl)-disulfid der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzothiazol-2-ylsulfanyl-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelblicher Festkörper erhalten; MS : 611 (M+H)⁺.

(e) In analoger Weise wie unter (a) beschrieben, wurde durch Reaktion von (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit (Benzothiazol-2-yl)-disulfid

der (3RS,4RS)-4-[4-(Benzothiazol-2-ylsulfanylmethyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelblicher Schaum erhalten; MS : 597 (M+H)⁺.

5 (f) In analoger Weise wie unter (a) beschrieben, wurde durch Reaktion von (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Bis-(1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-disulfid der (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-ylsulfanylmethyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum erhalten; MS : 630 (M+Na)⁺.

10 (g) In analoger Weise wie in Beispiel 32 (b) beschrieben, wurde aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenoxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 555 (M+NH₄)⁺.

15

Beispiel 34

(a) Zu einer Lösung von 100 mg (0.22 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 10 ml Tetrahydrofuran wurden 68 mg (0.66 mMol) Triäthylamin gegeben und danach bei 0° C 25 mg (0.26
20 mMol) Methansulfonsäurechlorid getropft. Die Reaktionslösung wurde 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, danach 38 mg (0.33 mMol) 2-Mercaptopyrimidin zugegeben und weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft, der
25 Rückstand in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und dann mit 10 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck eingedampft. Zur Reinigung des Rohprodukts wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 5:1-Gemisches von Hexan und
30 Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 100 mg (82% d.Th.) (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(pyrimidin-2-ylsulfanylmethyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbliches Öl erhalten; MS : 542 (M+H)⁺.

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde durch Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzylsulfanyl]-pyrimidin als gelber Schaum erhalten; MS : 442 (M+H)⁺.

5

Beispiel 35

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Säure die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(6-nitro-benzothiazol-2-ylsulfanylmethyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzylsulfanyl]-6-nitro-benzothiazol Hydrochlorid als gelblicher Schaum; MS : 542 (M+H)⁺;
- 2) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Cyano-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenyl]-propionitril Trifluoracetat als weißes Pulver; MS : 371 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt erhalten:

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 34 (a) beschrieben, wurde durch Reaktion von (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit 6-Nitro-2-mercaptobenzothiazol über das in situ hergestellte Mesylat der (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(6-nitro-benzothiazol-2-ylsulfanylmethyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelber Festkörper erhalten; MS : 642 (M+H)⁺.

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 34 (a) beschrieben, wurde durch Reaktion von (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Kaliumcyanid in Dimethylformamid über das entsprechende Mesylat das (3RS,4RS)-4-[4-(2-Cyano-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-

carbonsäure tert-butylester als weißes Pulver erhalten; MS : 471 (M+H)⁺.

Beispiel 36

- 5 (a) Zu einer Lösung von 5.0 g (10.83 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 500 ml Benzol wurden 6.95 g (44 mMol) pulverisiertes Kaliumpermanganat, gelöst in einem Gemisch von 100 ml Wasser und 100 ml Eisessig, sowie 0.73 g (2 mMol) Tetrabutylammoniumjodid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 48 Stunden lang intensiv
10 gerührt. Zur Aufarbeitung wurden die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 100 ml gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung entfärbt und anschließend zweimal mit je 100 ml Essigester und 100 ml Methylenchlorid ausge-
15 schüttelt. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Zur Reinigung des Rohmaterials wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 9:1-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert, nachdem zuvor die
20 Säule mit einem 90:10:0.1-Gemisch von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak präpariert worden war. Es wurden 2.6 g (50% d.Th.) (3RS,4RS)-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-essigsäure als farbloser, amorpher Festkörper erhalten; MS : 476 (M+H)⁺.
- 25 (b) Eine Lösung von 150 mg (0.32 mMol) (3RS,4RS)-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-essigsäure und 55 mg (0.32 mMol) 2-Amino-1-phenyl-äthanon in 5 ml Dimethylformamid wurde in der Folge mit 44.6 µl (0.32 mMol) Triäthylamin und 96 mg (0.32 mMol) O-(1,2-Dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-
30 N,N,N',N'-tetramethyluronium Tetrafluorborat (TPTU) versetzt und 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktions im Ölpumpenvakuum eingedampft, der Rückstand in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 5 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und unter
35 vermindertem Druck eingedampft. Zur Reinigung des Rohmaterials wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 95:5-Gemisches von

Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 120 mg (64% d.Th.) (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-{4-[(2-oxo-2-phenyl-äthylcarbamoyl)-methyl]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 615 (M+Na)⁺.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde ausgehend von (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-{4-[(2-oxo-2-phenyl-äthylcarbamoyl)-methyl]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-2-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenyl]-N-(2-oxo-2-phenyl-äthyl)-acetamid Trifluoracetat als weißes Pulver erhalten; MS : 493 (M+H)⁺.

Beispiel 37

In analoger Weise wie in Beispiel 36 (b)-(c) beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (3RS,4RS)-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-essigsäure und 3-Amino-1-phenylpropan-1-on [H.Zinner und G.Brossmann, J.Prakt.Chem. 5, 91 (1958)] wurde der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-{4-[(3-oxo-3-phenyl-propylcarbamoyl)-methyl]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 607 (M+H)⁺, erhalten, der nach Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-2-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenyl]-N-(3-oxo-3-phenyl-propyl)-acetamid Trifluoracetat als weißes Pulver ergab; MS : 507 (M+H)⁺.
- 2) - Aus (3RS,4RS)-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-essigsäure und 2-Hydroxy-1-phenyläthanon mit 1,1-Carbonyldiimidazol als Kondensationsmittel wurde der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-{4-(2-oxo-2-phenyl-äthoxycarbonylmethyl)-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, der nach Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenyl]-essigsäure 2-oxo-2-phenyl-äthylester Trifluoracetat als weißes Pulver ergab; MS : 494 (M+H)⁺.

- 3) - Aus (3RS,4RS)-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-essigsäure und Phenol mit 1,1-Carbonyldiimidazol als Kondensationsmittel wurde der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-phenoxy-carbonylmethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, der nach Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-essigsäure phenylester Trifluoracetat als weiße Kristalle ergab; MS : 452 (M+H)⁺.

Beispiel 38

- 10 (a) Eine Lösung von 100 mg (0.21 mMol) (3RS,4RS)-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-essigsäure in 5 ml Dimethylformamid wurde mit 50 mg (0.31 mMol) 1,1-Carbonyldiimidazol versetzt ein Stunde bei 50° C gerührt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, eine Lösung von
15 45 mg (0.33 mMol) Benzamidoxim in 2 ml Dimethylformamid zugegeben und eine Stunde lang bei 50° C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und im Ölpumpenvakuum das Dimethylformamid abdestilliert. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 98:2:0.1-Gemisches von Methylenchlorid,
20 Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 90 mg (72% d.Th.) des Benzamidoximesters als farbloser Schaum erhalten; MS : 594 (M+H)⁺, R_f : 0.68 (SiO₂, Methylenchlorid:Methanol:Ammoniak=95:5:0.1)

- 25 (b) Eine Lösung von 90 mg (0.15 mMol) des Benzamidoximesters in 10 ml Dimethylformamid wurde 18 Stunden lang auf 130° C erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand an Kieselgel unter Verwendung eines 4:1-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 63 mg (72% d.Th.) (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure
30 tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 592 (M+NH₄)⁺.

- (c) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (I) beschrieben, wurde ausgehend von (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels
35

Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-phenyl]-piperidin Trifluoracetat als weißes Pulver erhalten; MS : 476 (M+H)⁺.

Beispiel 39

- 5 (a) Eine Lösung von 100 mg (0.21 mMol) (3RS,4RS)-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-essigsäure in 5 ml Methylenchlorid wurde mit 1 ml ätherischer Diazomethan-Lösung bei Raumtemperatur versetzt und 2 Stunden weitergerührt. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck
10 eingedampft und der in quantitativer Ausbeute erhaltene (3RS,4RS)-4-(4-Methoxycarbonylmethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, R_f : 0.5 (SiO₂, Hexan:Essigester=2:1), wurde ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt.
- 15 (b) Eine Lösung von 102 mg (0.21 mM) (3RS,4RS)-4-(4-Methoxycarbonylmethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 0.5 ml Hydrazinhydrat wurde 18 Stunden lang auf 120° C erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 3 ml Eiswasser versetzt und zweimal mit je
20 5 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Es wurden 63 mg (63% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Hydrazincarbonylmethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum erhalten; R_f : 0.22
25 (SiO₂, Methylenchlorid: Methanol:Ammoniak=95:5:0.1).
- (c) Ein Gemisch von 60 mg (0.12 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Hydrazincarbonylmethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 27.7 µl (0.12 mMol) Triäthylortho-
30 gekocht. Nach dem Abkühlen wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand an Kieselgel unter Verwendung eines 2:1-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 30 mg (44% d.Th.) (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-

phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum erhalten; MS : 575 (M+H)⁺.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde ausgehend von (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(5-phenyl-
5 [1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-piperidin Trifluoracetat als weißes Pulver erhalten; MS : 476 (M+H)⁺.

10

Beispiel 40

(a) Zu einer Lösung von 80 mg (0.17 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Cyano-
äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-
butylester (Beispiel 35) in 10 mL Toluol wurden mittels einer Spritze 70
mg (0.51 mMol) Phenylmagnesiumchlorid gegeben. Das
15 Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden lang unter Rückfluß gekocht,
danach auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 4 ml 1 N Salzsäure
hydrolysiert. Das Gemisch wurde anschließend während 1 Stunde bei
80° C gerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und zweimal mit
Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden
20 über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck
eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung
eines 90:10:0.1-Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und
Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Das erhaltene
Gemisch von (3RS,4RS)-3-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-
25 phenyl]-1-phenyl-propan-1-on und (3RS,4RS)-3-[4-[3-(Naphthalin-2-
ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenyl]-propionsäure wurde, in analoger
Weise wie in Beispiel 1 (f) beschrieben, in die entsprechenden BOC-
Derivate überführt und anschließend an Kieselgel unter Verwendung
eines 2:1-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel
30 chromatographiert. Es wurden 13 mg (14% d.Th.) (3RS,4RS)-3-
(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-oxo-3-phenyl-propyl)-phenyl]-
piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum erhalten;
R_f : 0.38 (Hexan:Essigester=2:1).

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde
35 ausgehend von (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-oxo-3-

phenyl-propyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-1-phenyl-propan-1-on Trifluoracetat als weißes
5 Pulver erhalten; MS : 450 (M+H)⁺.

Beispiel 41

(a) Eine Lösung von 60 mg (0.13 mMol) (3RS,4RS)-4-(3-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 26 (e)] und 0.26 ml (0.26 mMol) 1 N Natronlauge in 2
10 ml Methanol wurde 18 Stunden lang bei 30 ° C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 1 N Salzsäure neutralisiert und zweimal mit je 10 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat
getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der
15 Rückstand wurde aus einem Gemisch von Hexan und Diäthyläther kristallisiert. Es wurden 45 mg (75% d.Th.) (3RS,4RS)-3-(1-tert-Butoxycarbonyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzoesäure als farblose Kristalle erhalten; MS : 462 (M+H)⁺.

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 36 (b) beschrieben, wurde durch
20 Kondensation von (3RS,4RS)-3-(1-tert-Butoxycarbonyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzoesäure mit Benzylamin unter Verwendung von 1,1-Carbonyldiimidazol als Kondensationsmittel das (3RS,4RS)-4-(3-Benzylcarbamoyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS :
25 551 (M+H)⁺.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde durch Abspaltung der BOC-Gruppe aus (3RS,4RS)-4-(3-Benzylcarbamoyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-N-Benzyl-3-(3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzamid Hydrochlorid als weißes Pulver erhalten; MS :
30 451 (M+H)⁺.

Beispiel 42

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid die folgenden Verbindungen erhalten:

- 5 1) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Benzylcarbamoyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-N-Benzyl-4-[3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-benzamid als weißes Pulver; MS : 453 (M+H)⁺;
- 10 2) - aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-oxo-3-phenyl-propylcarbamoyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-N-(3-oxo-3-phenyl-propyl)-benzamid Trifluoracetat als weißes Pulver; MS : 493 (M+H)⁺;
- 15 3) - aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-oxo-2-phenyl-äthylcarbamoyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-N-(2-oxo-2-phenyl-äthyl)-benzamid Trifluoracetat als weißes Pulver; MS : 479 (M+H)⁺.

20 Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt erhalten:

- 25 (a) In analoger Weise wie in Beispiel 41 (b) beschrieben, wurde durch alkalische Verseifung von (3RS,4RS)-4-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester die (3RS,4RS)-4-(1-tert-Butoxycarbonyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzoesäure als farbloser Festkörper erhalten; MS : 461 (M)⁺.
- 30 (b) In analoger Weise wie in Beispiel 36 (b) beschrieben, wurde durch Kondensation von (3RS,4RS)-4-(1-tert-Butoxycarbonyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzoesäure mit Benzylamin der (3RS,4RS)-4-(4-Benzylcarbamoyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum erhalten; MS : 551 (M+H)⁺.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 36 (b) beschrieben, wurde durch Kondensation von (3RS,4RS)-4-(1-tert-Butoxycarbonyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzoesäure mit 3-Amino-1-phenyl-propan-1-on das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-oxo-3-phenyl-propylcarbamoyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum erhalten; MS : 593 (M+H)⁺.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 36 (b) beschrieben, wurde durch Kondensation von (3RS,4RS)-4-(1-tert-Butoxycarbonyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-benzoesäure mit 2-Amino-1-phenyl-äthanon das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-oxo-2-phenyl-äthylcarbamoyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum erhalten; MS : 579 (M+H)⁺.

Beispiel 43

(a) Eine Lösung von 1.0 g (3 mMol) (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 100 ml Methanol wurde mit 100 mg Rhodium(5%ig) auf Aluminiumoxid versetzt und während 5 Stunden bei 50° C unter 10 bar Wasserstoff hydriert. Danach wurde das Reaktionsgemisch über 30 g Dicalit filtriert, das Filtrierhilfsmittel mit 200 ml Methanol nachgewaschen und die erhaltene Lösung unter vermindertem Druck eingedampft. Es wurde in quantitativer Ausbeute ein 2:1- oder 1:2-Gemisch des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(trans- und -(cis-4-methoxycarbonyl-cyclohexyl)-piperidin-4-carbonsäure tert-butylesters als farbloser Festkörper erhalten; MS : 342 (M+H)⁺.

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (e) und (h)-(l) beschrieben, wurde wie folgt verfahren:

(b) Durch Reduktion mittels Lithiumborhydrid wurde aus dem 2:1- oder 1:2-Gemisch des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(trans- und -(cis-4-methoxycarbonyl-cyclohexyl)-piperidin-4-carbonsäure tert-butylesters ein 2:1 oder 1:2 Gemisch des (3RS,4RS)-cis- und -trans-3-Hydroxy-4-(4-hydroxymethyl-cyclohexyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloser Schaum erhalten; MS : 314 (M+H)⁺.

(c) Durch Einführung der Tritylgruppe wurde aus dem 2:1- oder 1:2-Gemisch des (3RS,4RS)-cis- und -trans-3-Hydroxy-4-(4-hydroxymethyl-

cyclohexyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters das 2:1- oder 1:2-Gemisch des (3RS,4RS)-cis- und -trans-3-Hydroxy-4-(4-trityloxymethyl-cyclohexyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloser Schaum erhalten; MS : 573 (M+H)⁺.

5 (d) Die Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin ergab, ausgehend vom 2:1- oder 1:2- Gemisch des (3RS,4RS)-cis- und -trans-3-Hydroxy-4-(4-trityloxymethyl-cyclohexyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters, das 2:1- oder 1:2- Gemisch des (3RS,4RS)-cis- und -trans-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-(4-trityloxymethyl-cyclohexyl)-piperidin-1-carbonsäure
10 tert-butylesters als farblosen Schaum: MS : 713 (M+NH₄)⁺.

(e) Aus dem 2:1- oder 1:2- Gemisch des (3RS,4RS)-cis- und -trans-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-(4-trityloxymethyl-cyclohexyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters wurde durch Abspaltung der Trityl-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das 2:1- oder 1:2-
15 Gemisch des (3RS,4RS)-cis- und -trans-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-(4-hydroxymethyl-cyclohexyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloser Schaum erhalten; MS : 453 (M+H)⁺.

(f) Die Acylierung des 2:1- oder 1:2- Gemisches des (3RS,4RS)-cis- und -trans-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-(4-hydroxymethyl-cyclohexyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Benzoylchlorid lieferte das
20 2:1- oder 1:2- Gemisch des (3RS,4RS)-cis- und -trans-4-(4-Benzoyloxymethyl-cyclohexyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Öl; MS : 558 (M+H)⁺.

(g) Durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in
25 Methanol wurde aus dem 2:1- oder 1:2- Gemisch des (3RS,4RS)-cis- und -trans-4-(4-Benzoyloxymethyl-cyclohexyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters das 2:1- oder 1:2- Gemisch des Benzoesäure (3RS,4RS)-cis-und-trans 4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-cyclohexylmethylesters als farbloser Schaum erhalten;
30 MS : 458 (M+H)⁺.

Beispiel 44

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (a)-(c) beschrieben, wurde wie folgt verfahren:

- (a) Aus 1-Benzyl-4-piperidon und 4-Jodanisol wurde das 1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-4-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS : 298 (M+H)⁺.
- (b) Aus 1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-4-ol wurde durch
5 Elimination das 1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridin als beiger Festkörper erhalten; MS : 280 (M+H)⁺.
- (c) Die Hydroborierung von 1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,6-
tetrahydro-pyridin ergab das (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-
piperidin-3-ol als farblose Kristalle; MS : 297 (M)⁺.
- 10 (d) Zu einer Lösung von 7.38 g (24.82 mMol) (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-
methoxy-phenyl)-piperidin-3-ol in 248 ml Methylenchlorid wurden
innerhalb von 10 Minuten bei 3-7° C 49.6 ml (49.6 mMol, 2 eq) einer ca. 1
M Bortribromid-Lösung in Methylenchlorid getropft. Diese Suspension
wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend
15 wurde das Reaktionsgemisch auf 750 ml einer Eis/Wasser-Mischung
gegossen, mit 2 N Natronlauge auf pH 8 gebracht und dreimal mit je
500 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden
mit wenig Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet,
unter vermindertem Druck eingedampft und am Hochvakuum
20 getrocknet. Dies lieferte 6.42 g (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-hydroxy-phenyl)-
piperidin-3-ol in Form eines weißen Schaumes; MS : 283 (M)⁺.
- (e) Eine Lösung von 3.0 g, (10.6 mMol) (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-hydroxy-
phenyl)-piperidin-3-ol in 75 ml Äthyl-methylketon wurde nacheinander
mit 10.84 g (42.4 mMol, 4.8 eq) rac.-2-(2-Iodo-äthoxy)-tetrahydro-pyran
25 und 5.25 g (53 mMol, 5 eq) Kaliumcarbonat versetzt. Dieses Gemisch
wurde 25 Stunden lang bei 95° C gerührt. Anschließend wurde auf
wenige Milliliter eingeeengt, auf 200 ml einer Eis/Wasser-Mischung
gegossen und dreimal mit je 300 ml Methylenchlorid extrahiert. Die
vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit wenig Wasser
30 gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem
Druck eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Das so erhaltene
Rohprodukt (11.81 g) wurde an Kieselgel mittels eines 99:1-Gemisches
von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel aufgetrennt
und lieferte 3.2 g (73 % d.Th.) das Gemisch des (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-[4-

[2-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidin-3-ols als farbloses Öl; R_f : 0.55 (SiO_2 , Methylenchlorid: Methanol=9:1).

5 (f) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (i) beschrieben, wurde durch Alkylierung des Gemisches des (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-[4-[2-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidin-3-ols mit 2-Brommethylnaphthalin das Gemisch des (3RS,4RS)-1-Benzyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidins als farbloses Öl erhalten; R_f : 0.46 (SiO_2 , Methylenchlorid:Essigester=1:1).

10 (g) In analoger Weise wie in Beispiel 25 (a) beschrieben, wurde durch Abspaltung der Benzylgruppe mittels Chlorameisensäure-2,2,2-trichloräthylester und Kaliumcarbonat das Gemisch des (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-
15 äthylesters als farbloses Öl erhalten; MS : 653.3, 655 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(h) Eine Lösung von 500 mg (0.785 mMol) des Gemisches des (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-
20 äthylesters in 10 ml Methanol wurde mit 1 ml Wasser und 1.120 g (5.888 mMol) p-Toluolsulfonsäure Monohydrat versetzt. Diese Suspension wurde für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann unter vermindertem Druck auf die Hälfte des Volumens eingeeengt und viermal mit Methylenchlorid gegen Wasser extrahiert. Die organischen
25 Phasen wurden je einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt (465 mg) wurde an Kieselgel mittels eines 9:1-Gemisches von Methylenchlorid und
Methanol als Eluierungsmittel aufgetrennt. Dies lieferte 344 mg (79 %
30 d.Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichloräthylester als farbloses, amorphes Pulver; MS : 569.3, 571 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

(i) In analoger Weise wie in Beispiel 24 (m) beschrieben, wurde aus
35 (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichloräthylester und Pyridin-2-

carbonylazid der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-pyridin-2-ylcarbamoxyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester als farbloses Öl erhalten; MS : 672.2, 674 (M+H)⁺.

- 5 (j) In analoger Weise wie in Beispiel 25 (b) beschrieben, wurde durch Behandlung von (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-pyridin-2-ylcarbamoxyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester mit Zink in Eisessig der Pyridin-2-yl-carbaminsäure (3RS,4RS)- 2-[4-[3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 498 (M+H)⁺.

10

Beispiel 45

In analoger Weise wie in Beispiel 25 (b) beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Carbamoxyloxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester der Carbaminsäure (3RS,4RS)- 2-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthylester als farbloses Öl; MS : 421 (M+H)⁺ ;
- 15 2) - aus (3RS,4RS)-4-[4-[2-(Morpholin-4-ylcarbonyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester der Morpholin-4-carbonsäure (3RS,4RS)-2-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthylester als farbloses Öl; MS : 491 (M+H)⁺ ;
- 20 3) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Methoxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Methoxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 348 (M+H)⁺ ;
- 25 4) - aus dem Gemisch des (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylesters unter gleichzeitiger
- 30 Abspaltung der THP-Gruppe das (3RS,4RS)-2-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthanol als farbloser, amorpher Festkörper; MS : 378 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Derivate wurden wie folgt erhalten:

- 5 (a) In analoger Weise wie in Beispiel 24 (m) beschrieben, wurde aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichloräthylester und Natriumisocyanat der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Carbamoyloxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester als farblores Öl erhalten; R_f : 0.28 (SiO_2 , Methylenchlorid:Aceton=1:1).
- 10 (b) Eine Lösung von 250 mg (0.56 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichloräthylester in 20 ml Toluol wurde nacheinander mit 250 ml (2.8 mMol, 5.0 eq) Morpholin-4-carbonylchlorid, 375 mg (3.08 mMol, 5.5 eq) 4-Dimethylaminopyridin und 20 μl (0.075 mMol, 0.13 eq) Dibutylzinndiacetat versetzt. Dieses Gemisch wurde für 64 Stunden
- 15 unter Rückfluß gekocht. Im Verlaufe der Reaktion wurden nochmals 125 ml (1.40 mMol, 5.0 eq) Morpholin-4-carbonylchlorid und 188 mg (1.56 mMol, 2.3 eq) 4-Dimethylaminopyridin zugegeben und für weitere 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsgemisch wurde auf 100 ml einer Eis/Wasser-Mischung
- 20 gegossen, 5 Minuten lang gerührt und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden je einmal mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt (546 mg) wurde an Kieselgel
- 25 unter Verwendung eines 9:1-Gemisches von Hexan und Aceton als Eluierungsmittel aufgetrennt. Es wurden 42 mg (14 % d.Th.) (3RS,4RS)-4-[4-[2-(Morpholin-4-ylcarbonyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester als farblores Öl erhalten; MS : 665.3, 667 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- 30 (c) In analoger Weise wie im Beispiel 12 (b) beschrieben, wurde durch die Alkylierung des (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-3-ol [Beispiel 44 (c)] mit 2-Brommethylnaphthalin das (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als beigefarbener Festkörper erhalten; MS : 437 (M)⁺. Die anschließende
- 35 Umsetzung mit Chlorameisensäure 2,2,2-trichloräthylester ergab den (3RS,4RS)-4-(4-Methoxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-

carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester als gelbliches Öl; MS : 539, 541M+NH₄)⁺.

Beispiel 46

- 5 (a) In analoger Weise wie in Beispiel 2 (e) beschrieben, wurde durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe aus (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-3-ol [Beispiel 44 (d)] das (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-piperidin-3-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS : 194 (M+H)⁺.
- 10 (b) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (g) beschrieben wurde aus 4-(4-Hydroxy-phenyl)-piperidin-3-ol durch Einführung der BOC-Gruppe der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum erhalten; MS : 237 (M-C₄H₈)⁺.
- 15 (c) Ein Gemisch aus 4.5 g (15.3 mMol) (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, 20.8 g (91.8 mMol, 6.0 eq) 2-(3-Chlorpropyl)-2-phenyl-[1,3]dioxolan [J. Med. Chem. 34, 12 (1991)], 14.6 g (105.5 mMol, 6.9 eq) Kaliumcarbonat und 2.0 g (0.012 mMol, 0.078 eq.) Kaliumjodid in 50 ml Äthyl-methylketon wurde in einem verschlossenen, drucksicheren Gefäß bei einer Badtemperatur von 100° C 60 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf
20 eine Eis/Wasser-Mischung gegossen und dreimal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden je weils einmal mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingeeengt und am Hochvakuum getrocknet. Das gelbe Öl (25.72 g) wurde an
25 Kieselgel mittels eines Laufmittelgradienten von 4:1 bis 1:1 eines Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel aufgetrennt. Dies lieferte 5.34 g (72 % d.Th.) weißen, kristallinen (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(2-phenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester; MS : 484 (M+H)⁺.
- 30 (d) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (i) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(2-phenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethylnaphthalin der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-phenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-

carbonsäure tert-butylester als weiße Kristalle erhalten; MS : 624 (M+H)⁺.

(e) Eine Lösung aus 193 mg (0.31 mMol) (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-phenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 3 ml Tetrahydrofuran und 3 ml 2 N Salzsäure wurde 12 Stunden lang bei Raumtemperatur und 24 Stunden lang bei 50° C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf ein 1:1-Gemisch von Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und dreimal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden je einmal mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingeeengt und am Hochvakuum getrocknet. Das farblose Öl (165 mg) wurde an Kieselgel mittels eines 9:1-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol (Extr. gegen 5 Vol-% conc. NH₄OH) aufgetrennt. Dies lieferte 127.4 mg (82 % d.Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-1-phenyl-butan-1-on in Form eines farblosen Öles; MS : 502 (M+Na)⁺.

Beispiel 47

In analoger Weise wie in Beispiel 46 (d)-(e) bzw. 3 (c)-(e) beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(2-phenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde durch Alkylierung mit 5-Brommethyl-benzo[b]thiophen der (3RS,4RS)-3-(Benzo[b]thiophen-5-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-phenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 630 (M+H)⁺, als schwach gelbes Harz erhalten. Die folgende Abspaltung der BOC- und Acetalgruppe lieferte das (3RS,4RS)-4-[4-[3-(Benzo[b]thiophen-5-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-1-phenyl-butan-1-on als farbloses Harz; MS : 486 (M+H)⁺.
- 2) - Aus (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(2-phenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde durch Alkylierung mit 5-(Chlormethyl)indan der (3RS,4RS)-3-(Indan-5-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-phenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propoxy]-phenyl]-

piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 614 (M+H)⁺, als schwach gelbes Harz erhalten. Die folgende Abspaltung der BOC- und Acetalgruppe lieferte das (3RS,4RS)-4-[4-[3-Indan-5-ylmethoxy]-piperidin-4-yl]-phenoxy]-1-phenyl-butan-1-on als farbloses Harz; MS :
5 470 (M+H)⁺.

3) - Aus (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(2-phenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde durch Alkylierung mit 3-Chlormethyl-1-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin der (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Phenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propoxy]-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 770 (M+H)⁺, als farbloses Harz erhalten. Die folgende Abspaltung der BOC- und der beiden Acetalgruppen lieferte das (3RS,4RS)-4-[4-[3-(4-Hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-1-phenyl-butan-1-on
10 als farbloses Harz; R_f : 0.17 (SiO₂, Methylenchlorid:Methanol=9:1, extrahiert gegen 5%igen Ammoniak).

4) - Aus dem (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde durch Alkylierung mit 1-Brom-4-(2-brom-äthyl)-benzol, analog Beispiel 46 (c), der (3RS,4RS)-4-[4-[2-(4-Brom-phenoxy)-äthoxy]-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Harz erhalten. Die weitere Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin ergab den (3RS,4RS)-4-[4-[2-(4-Brom-phenoxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, aus dem durch Abspaltung der BOC-Gruppe das
20 (3RS,4RS)-4-[4-[2-(4-Brom-phenoxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Harz erhalten wurde; MS : 532, 534M+H)⁺.

5) - Aus dem (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde durch Alkylierung mit 2-Brommethyl-5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol, analog Beispiel 44 (e), der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelblicher, amorpher Festkörper erhalten. Die weitere Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin ergab den (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, aus dem durch Abspaltung der
30
35

BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxy)-phenyl]piperidin als farbloser Festkörper erhalten wurde; MS : 492 (M+H)⁺.

5 6) - Aus dem (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde durch Alkylierung mit β -Bromphenethol, analog Beispiel 46 (c), der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(2-phenoxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten; MS : 414 (M+H)⁺. Die weitere Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin ergab den (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenoxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester, MS : 554 (M+H)⁺, aus dem durch Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenoxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin erhalten wurde; MS : 454 (M+H)⁺.

10 7) - Aus (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(2-phenoxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde durch Alkylierung mit 3-Chlormethyl-1-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Phenoxy-äthoxy)-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten; MS : 700 (M+H)⁺. Die folgende Abspaltung der BOC- und Acetalgruppe lieferte das (3RS,4RS)-3-[4-[4-(2-Phenoxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-1-ol; MS : 470 (M+H)⁺.

Beispiel 48

25 Zu einer Lösung von 44 mg (0.074 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-[3-(4-Hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-1-phenylbutan-1-on in 1.5 ml Dioxan wurde mittels einer Spritze eine Lösung von 18.7 mg (0.494 mMol, 6.7 eq) Natriumborhydrid in 0.35 ml Wasser gegeben. Dieses Gemisch wurde 1.5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit der gleichen Volumenmenge Eiswasser versetzt und das Gemisch mit 2 N Salzsäure auf pH 1 gebracht. Nach 5 - 10 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde mit konzentriertem Ammoniak auf pH 9 eingestellt und die wäßrige Lösung dreimal mit je einem Volumenäquivalent Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck bei 45 °C eingeengt und am Hochvakuum getrocknet. Der bräunliche

Festkörper (40.1 mg) wurde an Kieselgel mittels eines 9:1-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol (Extr. gegen 5 Vol-% conc. NH₃ aq) als Eluierungsmittel aufgetrennt. Dies lieferte 13 mg (35 % d.Th.) (3RS,4RS)-3-[4-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-butoxy)-phenyl]-piperidin-4-yloxymethyl]-naphthalin-1-ol (Konfiguration im Butanol-Teil unbekannt) als farbloses Öl; MS : 498 (M+H)⁺.

Beispiel 49

In analoger Weise wie in Beispiel 48 beschrieben, wurden durch Reduktion der Ketone die folgenden Alkohole erhalten:

- 1) - Aus (3RS,4RS)-4-[4-[3-Indan-5-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-1-phenyl-butan-1-on das 2:1 oder 1:2 Gemisch des (RS)- und (SR)-4-[4-[(3RS,4RS)-3-(Indan-5-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-1-phenyl-butan-1-ols als farbloses Harz; MS : 472 (M+H)⁺;
- 2) - aus (3RS,4RS)-4-[4-[3-(Benzo[b]thiopen-5-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-1-phenyl-butan-1-on das Gemisch des (RS)- and (SR)-4-[4-[(3RS,4RS)-3-(Benzo[b]thiopen-5-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-1-phenyl-butan-1-ols als farbloses Harz; MS : 488 (M+H)⁺;
- 3) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenoxy]-1-phenyl-butan-1-on das 4-[4-[(3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl]-phenoxy]-1-phenyl-butan-1-ol (Konfiguration im Butanol-Teil unbekannt) als farbloses Harz; MS : 482 (M+H)⁺.

Beispiel 50

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (g) beschrieben, wurde durch Einführung der BOC-Gruppe aus (3RS,4RS)-4-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenoxy]-1-phenyl-butan-1-on der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-oxo-4-phenyl-butoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 580 (M+H)⁺.

(b) Die Reduktion des (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-oxo-4-phenyl-butoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters, analog Beispiel 48, lieferte den (3RS,4RS)-4-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-butoxy)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-

butylester (Konfiguration im Butoxy-Teil unbekannt) als farblosen Festkörper; MS : 582 (M+H)⁺.

5 (c) Die Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-butoxy)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Methyljodid, analog Beispiel 22 (i), ergab den (3RS,4RS)-4-[4-(4-Methoxy-4-phenyl-butoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester (Konfiguration im Butoxy-Teil unbekannt) als farbloses Öl; R_f 0.61 (SiO₂, Hexan:Essigester=2:1).

10 (d) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde durch Abspaltung der BOC-Gruppe aus (3RS,4RS)-4-[4-(4-Methoxy-4-phenyl-butoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[4-(4-Methoxy-4-phenyl-butoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin (Konfiguration im Butoxy-Teil unbekannt) als farbloses Harz erhalten; MS : 496 (M+H)⁺.

15

Beispiel 51

Eine Lösung aus 30 mg (0.052 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-butoxy)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester (Konfiguration im Butoxy-Teil unbekannt), 25.5 µl (0.186 mMol, 3.6 eq) Triäthylamin und 1.7 ml Methylenchlorid
20 wurde nacheinander mit 21.6 µl (0.186 mMol, 3.6 eq) Benzoylchlorid und 2 mg (0.016 mMol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Diese Reaktionslösung wurde 10 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, dann auf 5 ml Wasser gegossen und dreimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über
25 Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Das schwach gelbe Harz (62 mg) wurde in 1 ml Methanol gelöst, erneut eingeengt, am Hochvakuum getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung und Charakterisierung, analog zu dem in Beispiel 22 (l) beschriebenen
30 Verfahren, mit Chlorwasserstoff in Methanol umgesetzt. Das braun-gelbe Harz (56 mg) wurde an Kieselgel mittels eines 95:5-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol (extrahiert gegen 5 Vol-% konz. Ammoniak) als Eluierungsmittel aufgetrennt. Es wurden 15 mg (50 % d.Th.) Benzoessäure 4-[4-[(3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-

piperidin-4-yl]-phenoxy]-1-phenyl-butylester (Konfiguration im Butoxy-Teil unbekannt) als farbloses Harz erhalten; MS : 586 (M+H)⁺.

Beispiel 52

Ein Gemisch aus 600 mg (0.962 mMol) (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-phenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 3.0 ml Methylenchlorid und 433 mg (1.92 mMol, 2.0 eq) Zinkbromid wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser gegossen und dreimal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden je einmal mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Das amorphe, schwach gelbe Rohprodukt wurde an Kieselgel mittels eines 95:5:0.1-Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak aufgetrennt. Es wurden 355 mg (71 % d.Th.) (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-phenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propoxy]-phenyl]-piperidin als farbloses Harz erhalten; MS : 524 (M+H)⁺.

Beispiel 53

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e)-(f) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-(2-Iodo-äthoxy)-tetrahydro-pyran ein Gemisch des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[2-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als gelbes Öl erhalten; R_f : 0.45 (SiO₂, Hexan:Essigester=1:1).

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (i) beschrieben, wurde durch Alkylierung des Gemisches des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[2-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethylnaphthalin ein Gemisch des (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloser Festkörper erhalten; MS : 579 (M+H)⁺.

(c) Eine Lösung von 1.99 g (3.54 mMol) des Gemisches des (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters in 11.3

ml Methanol wurde mit 11.3 ml 2 N Chlorwasserstoff in Methanol versetzt und 5 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 200 ml einer Mischung aus Eis und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und dreimal
5 mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Das gelbe Harz (1.80 g) wurde aus Hexan umkristallisiert. Es wurden 950 mg (56 %) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-
10 äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 478 (M+H)⁺.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (k) beschrieben, wurde durch Acylierung von (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit 4-
15 Chlorbenzoylchlorid der (3RS,4RS)-4-[4-[2-(4-Chlor-benzoyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 616 (M+H)⁺.

(e) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde durch Abspaltung der BOC-Gruppe aus (3RS,4RS)-4-[4-[2-(4-Chlor-benzoyloxy)-
20 äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das 4-Chlor-benzoesäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenoxy]-äthylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper erhalten; MS : 516 (M+H)⁺.

Beispiel 54

25 In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Säure die folgenden Verbindungen erhalten:

1) - Aus (3RS,4RS)-4-[4-[2-(4-Methoxy-benzoyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das 4-
30 Methoxy-benzoesäure (3RS,4RS)-2-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 512 (M+H)⁺;

2) - aus (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-Chlor-benzoyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das 2-

Chlor-benzoesäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenoxy]-äthylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 516 (M+H)⁺;

3) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Benzoessäure (3RS,4RS)-2-[4-[3-(naphthalin-2-yloxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthylester als farbloser, amorpher Festkörper; MS : 340 (M-Naphthylmethyl)⁺;

4) - aus (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-Benzoyloxymethyl-benzoyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das 2-Benzoyloxymethyl-benzoesäure (3RS,4RS)-2-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 616 (M+H)⁺;

5) - aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenylsulfanyl-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenylsulfanyl-äthoxy)-phenyl]-piperidin Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 470 (M+H)⁺;

6) - aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenylsulfonyl-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-phenylsulfonyl-äthoxy)-phenyl]-piperidin als gelblicher Schaum; MS : 502 (M+H)⁺;

7) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoylamino-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-N-[2-[4-[3-(Naphthalin-2-yloxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthyl-benzamid] als farbloser, amorpher Festkörper; MS : 481 (M+H)⁺;

8) - aus (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-äthoxy)-phenyl]-piperidin Hydrochlorid als weißes Pulver; MS : 428 (M)⁺;

9) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin; MS: 468 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

- 5 (a) Eine Lösung von 150 mg (0.314 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, 3.7 mg (0.031 mMol, 0.1 eq) 4-Dimethylaminopyridin, 65.9 mg (0.375 mMol, 1.2 eq) 4-Methoxy-benzoylchlorid und 51.7 µl Triäthylamin in 10 ml Methylenchlorid wurde 15 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Diese Reaktionslösung wurde auf 50 ml einer Eis/Wasser-Mischung gegossen und dreimal mit Essigester
10 extrahiert. Die organischen Phasen wurden je einmal mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt (208 mg) wurde an Kieselgel mittels eines 95:5-Gemisches von Hexan und Aceton als
15 Eluierungsmittel aufgetrennt. Es wurden 104 mg (51 % d.Th.) (3RS,4RS)-4-[4-[2-(4-Methoxy-benzoyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 612 (M+H)⁺.
- 20 (b) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (k) beschrieben, wurde durch Acylierung von (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit 2-Chlorbenzoylchlorid der (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-Chlor-benzoyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbes Öl erhalten; MS : 616 (M+H)⁺.
- 25 (c) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (k) beschrieben, wurde durch Acylierung von (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Benzoylchlorid der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als
30 farbloser, amorpher Festkörper erhalten; R_f : 0.61 (SiO₂, Hexan:Aceton=95:5).
- (d) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (k) beschrieben, wurde durch Acylierung von (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit
35 Benzoessäure 2-chlorcarbonyl-benzylester das (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-

Benzoyloxymethyl-benzoyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 716 (M+H)⁺.

5 (e) In analoger Weise wie in Beispiel 33 (a) beschrieben, wurde aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und Diphenylsulfid der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenylsulfanyl-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 570 (M+H)⁺.

10 (f) In analoger Weise wie in Beispiel 33 (c) beschrieben, wurde durch Oxidation des (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenylsulfanyl-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenylsulfonyl-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser
15 Schaum erhalten; MS : 619 (M+NH₄)⁺.

(g) Eine Lösung aus 478 mg (1.00 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 93 ml Mesylchlorid in 5 ml Pyridin wurde bei
20 Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 50 ml eines Eis/Wasser-Gemisches gegossen und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurde zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Dies lieferte 569 mg rohen (3RS,4RS)-4-[4-(2-Methylsulfonyloxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-
25 piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, welcher ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde.

(h) Ein Gemisch aus 569 mg rohem (3RS,4RS)-4-[4-(2-Methylsulfonyloxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 650 mg Natriumazid in 20 ml
30 Dimethylsulfoxid wurde 3.5 Stunden lang bei 80° C gerührt. Anschließend wurde diese Reaktionslösung auf 50 ml einer Eis/Wasser-Mischung gegossen und dreimal mit Essigester
35 extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen,

über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Das gelbe Öl (670 mg) wurde an Kieselgel mittels eines 9:1-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel aufgetrennt. Es wurden 271 mg (54 %
5 d.Th. über beide Stufen) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Azido-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 503 (M+H)+.

(i) Ein Gemisch aus 115.9 mg (0.231 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Azido-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure
10 tert-butylester, 87.4 mg (0.330 mMol, 1.43 eq) Triphenylphosphin und 6.1 µl (6.1 mg, 0.339 mMol, 1.47 eq) entionisiertes Wasser wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 3 ml Essigsäure zugegeben und 17 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dieses Reaktionsgemisch wurde auf eine Eis/Wasser-
15 Mischung gegossen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung basisch gestellt und dreimal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden je einmal mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft und am Hochvakuum getrocknet.
20 Dies lieferte 192.3 mg rohen (3RS,4RS)-4-[4-(2-Amino-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, welcher ohne weitere Reinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt wurde; R_f : 0.10 (SiO₂, Methylenchlorid:Aceton=95:5 + 0.1% Ammoniak)

(j) Eine Lösung aus 192.4 mg rohem (3RS,4RS)-4-[4-(2-Amino-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-
25 butylester in 3 ml Methylenchlorid wurde bei 0° C mit 51.7 ml Triäthylamin und 64.9 mg (0.462 mMol, 2.0 eq) Benzoylchlorid versetzt und 0.75 Stunden lang bei 0° C, respektive 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf eine
30 Eis/Wasser-Mischung gegossen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung basisch gestellt und dreimal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden je einmal mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft und am
35 Hochvakuum getrocknet. Das farblose Öl wurde an Kieselgel mittels eines 95:5-Gemisches von Methylenchlorid und Aceton als

Eluierungsmittel aufgetrennt. Es wurden 44.9 mg (33 % d.Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoylamino-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines schwach gelben Öles erhalten; MS : 581 (M+H)⁺.

- 5 (k) Eine Lösung 110 mg (0.2 mMol) rohem (3RS,4RS)-4-[4-(2-Methylsulfonyloxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 5 ml Dimethylformamid wurde mit 70 mg (1.0 mMol) 1,2,4-Triazol-Natriumsalz versetzt und das
10 Reaktionsgemisch 6 Stunden lang auf 100° C erhitzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Dimethylformamid im Ölpumpenvakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in 10 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit 2 ml Wasser gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und unter
15 vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 95:5:0.1-Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 90 mg (85 % d.Th.) (3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-4-[4-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 529 (M+H)⁺.
- 20 (l) In Analogie zu dem im Beispiel 3 (c) beschriebenen Verfahren, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Benzylbromid der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-
25 butylester erhalten; MS : 568 (M+H)⁺.

Beispiel 55

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 30 1) - Aus (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-Chlormethyl-benzoyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch gleichzeitige Abspaltung der BOC- und Acetalgruppe der 2-Chlormethyl-benzosäure (3RS,4RS)-2-{4-[3-(4-Hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy}-äthylester als farbloses Öl;

2) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxy)-phenyl]-3-[4-(2-methoxy-benzyloxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Benzoessäure (3RS,4RS)-2-[4-[3-[4-(2-Methoxy-benzyloxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthylester
5 Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 618 (M+H)⁺;

3) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxy)-phenyl]-3-(4-benzyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxy)-phenyl]-3-(4-benzyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin; MS : 574 (M+H)⁺.

10 Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des Gemisches der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[2-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-
15 carbonsäure tert-butylesters mit 3-Chlormethyl-1-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin das Gemisch des (3RS,4RS)-4-[4-[2-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yl]-äthoxy]-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Öl erhalten; MS : 725
20 (M+NH₄)⁺.

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 53 (c) beschrieben, wurde aus dem Gemisch der (3RS,4RS)-4-[4-[2-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yl]-äthoxy]-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-
25 naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 624 (M+H)⁺.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (k) beschrieben, wurde durch die Acylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Chlormethyl-benzoylchlorid der (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-Chlormethyl-benzoyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-
30

carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 776 (M+H)⁺.

(d) 200 mg (0,28 mMol) des Gemisches des (3RS,4RS)-4-[4-[2-[(RS)- und
-[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yl]-äthoxy]-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-
äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-
butylesters wurden in 7.6 ml 0.1 M Chlorwasserstoff in Methanol gelöst
und 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend
wurden erneut 0.36 ml 2 M Chlorwasserstoff in Methanol zugegeben
und weitere 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Diese
Reaktionslösung wurde auf halb gesättigte Natriumhydrogencarbonat-
Lösung gegossen und dreimal mit Essigester extrahiert. Die
organischen Phasen wurden je einmal mit Wasser und gesättigter
Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat
getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft und am
Hochvakuum getrocknet. Das gelbliche Öl (204 mg) wurde an Kieselgel
mittels eines 1:1-Gemisches von Hexan und Essigester (extrahiert
gegen konzentrierten Ammoniak) aufgetrennt. Dies lieferte 111 mg (80
% d.Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(4-hydroxy-
naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in
Form eines farblosen Öles; R_f : 0.26 (SiO₂, Hexan:Essigester=1:1).

(e) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch
Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(4-
hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-
butylesters mit 2-Methoxybenzylchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-
äthoxy)-phenyl]-3-[4-(2-methoxy-benzyloxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-
piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS :
652 (M+K)⁺.

(f) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (k) beschrieben, wurde durch
Acylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-[4-(2-
methoxy-benzyloxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure
tert-butylesters mit Benzoylchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-
äthoxy)-phenyl]-3-[4-(2-methoxy-benzyloxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-
piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS :
736 (M+H)⁺.

- (g) In analoger Weise wie im Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch die zweifache Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Benzylbromid das (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzyl-äthoxy)-phenyl]-3-(4-benzyl-äthoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten.

Beispiel 56

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurden durch gleichzeitige Abspaltung der BOC- und SEM-Gruppe mittels Säure die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzoyloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester das 4-Hydroxy-benzoesäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenoxy]-äthylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 498 (M+H)⁺;
- 2) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzyl-äthoxy)-phenyl]-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-[4-[4-(2-Benzyl-äthoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-1-ol; MS : 484 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt;

- (a) In analoger Weise wie unter Beispiel 24 (l) beschrieben, wurde unter Verwendung von N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid (EDC) als Kondensationsmittel aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 4-(2-Trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzoesäure der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzoyloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester als farbloser, amorpher Festkörper erhalten; MS : 728 (M+H)⁺.

- (b) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-

carbonsäure tert-butylesters mit Benzylbromid das (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzyloxy-ethoxy)-phenyl]-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten;

Beispiel 57

- 5 (a) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit rac.-2-(3-Brom-propoxy)-tetrahydro-pyran das Gemisch des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure
10 tert-butylesters als farbloser Festkörper erhalten; R_f : 0.23 (SiO₂, Hexan:Essigester=4:1).
- (b) Die Alkylierung des Gemisches des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethylnaphthalin, analog zu
15 dem in Beispiel 22 (i) beschriebenen Verfahren, ergab ein Gemisch des (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als gelbes Öl; R_f : 0.35 (SiO₂, Hexan:Aceton=4:1).
- (c) Eine Lösung von 5.22 g des rohen Gemisches des (3RS,4RS)-3-
20 (Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters in 30 ml Tetrahydrofuran und 30 ml 2 N Salzsäure wurde 14 Stunden lang bei Raumtemperatur und 2 Stunden lang bei 40° C gerührt. Das Tetrahydrofuran wurde anschließend unter vermindertem Druck
25 abdestilliert und die verbleibende wäßrige Phase dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und danach unter vermindertem Druck abdestilliert. Das resultierende gelbe Öl (2.9 g) wurde an Kieselgel mittels eines 9:1-Gemisches von Methylenchlorid und Essigester als
30 Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 1.08 g (34 % d.Th. über beide Stufen) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines weißen amorphen Festkörpers erhalten; MS : 491 (M)⁺.

- (d) Die Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Mesylchlorid, analog zu dem in Beispiel 54 (h) beschriebenen Verfahren, ergab den (3RS,4RS)-4-[4-(3-Methylsulfonyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbes Öl; R_f : 0.50 (SiO₂, Hexan:Essigester=1:1).
- (e) Eine Lösung von 850 mg rohem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Methylsulfonyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 6.1 ml (48.98 mMol, 32.4 eq) einer 33 %igen Methylamin-Lösung in Äthanol wurde 14 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde Lösung unter vermindertem Druck eingedampft. Der gelbe Festkörper (932 mg) wurde an Kieselgel mittels eines 90:10:0.1-Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Dies lieferte 610 mg (80 % d.Th. über beide Stufen) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Methylamino-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS : 505 (M+H)⁺.
- (f) Die Acylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Methylamino-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Benzoylchlorid, analog zu dem in Beispiel 22 (k) beschriebenen Verfahren, ergab den (3RS,4RS)-4-[4-[3-(Benzoyl-methyl-amino)-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 609 (M+H)⁺.
- (g) In analoger Weise zu dem in Beispiel 22 (l) beschriebenen Verfahren, wurde aus (3RS,4RS)-4-[4-[3-(Benzoyl-methyl-amino)-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-N-Methyl-N-[3-[4-[3-(naphthalin-2-yloxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-propyl]-benzamid als farbloser Festkörper erhalten; MS : 509 (M+H)⁺.

30

Beispiel 58

In Analogie zu dem in Beispiel 8 (g) beschriebenen Verfahren, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Salzsäure in Methanol die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (3RS,4RS)-Nicotinsäure 2-[4-[1-tert-Butoxycarbonyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthylester das Pyridin-3-carbonsäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenoxy]-äthylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 483 (M+H)⁺;
5
- 2) - aus (3RS,4RS)-4-[4-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-carbonyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das 1,3-Benzodioxole-5-carbonsäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenoxy]-äthylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 526 (M+H)⁺;
10
- 3) - aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(thiophen-3-carbonyloxy)-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Thiophen-3-carbonsäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenoxy]-äthylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 488 (M+H)⁺;
15
- 4) - aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(thiophen-2-carbonyloxy)-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Thiophen-2-carbonsäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenoxy]-äthylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 488 (M+H)⁺;
20
- 5) - aus 4-[4-[2-(Furan-3-carbonyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Furan-3-carbonsäure 2-[(3RS,4RS)-4-[3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 472 (M+H)⁺;
25
- 6) - aus 4-[4-[2-(Furan-2-carbonyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Furan-2-carbonsäure 2-[(3RS,4RS)-4-[3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 472 (M+H)⁺;
30
- 7) - aus dem Gemisch des (3RS,4RS)-4-[4-[2-[(RS)- und (SR)-Methoxy-phenyl-acetoxy]-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters das Gemisch des (RS)- und (SR)-Methoxy-phenyl-essigsäure (3RS,4RS)-2-[4-(2-Naphthalin-2-ylmethoxy-

piperidin-4-yl)-phenoxy]-äthylester Hydrobromids als bräunlicher Festkörper; MS: 526 (M+H)⁺;

8) - aus (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-Methylsulfanyl-benzoyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das 2-Methylsulfanyl-benzoesäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-naphthalin-2-yl-methoxy-piperidin-4-yl)-phenoxy]-äthylester Hydrochlorid als beigefarbener Festkörper; MS : 528 (M+H)⁺;

9) - aus (3RS,4RS)-4-[4-[2-[(RS)- und (SR)-2-Methylsulfinyl-benzoyloxy]-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (RS)- und (SR)-2-Methylsulfinyl-benzoesäure (3RS,4RS)-2-[4-(2-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenoxy]-äthylester Hydrochlorids als farbloser Festkörper; MS : 544 (M+H)⁺.

Die als Ausgangssubstanzen eingesetzten BOC-Derivate wurden in analoger Weise wie unter Beispiel 24 (I) beschrieben, unter Verwendung von N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid (EDC) als Kondensationsmittel wie folgt hergestellt:

(a) Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und Pyridin-3-carbonsäure der (3RS,4RS)-Nicotinsäure 2-[4-[1-tert-Butoxycarbonyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthylester als farbloser Festkörper; MS : 481 (M-C₄H₉COO)⁺.

(b) Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und Piperonylsäure der (3RS,4RS)-4-[4-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-carbonyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper; MS : 626 (M+H)⁺.

(c) Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und Thiophen-3-carbonsäure der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(thiophen-3-carbonyloxy)-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper; MS : 587 (M)⁺.

(d) Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und Thiophen-2-carbonsäure der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(thiophen-2-carbonyloxy)-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper; MS : 588 (M+H)⁺.

(e) Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und Furan-3-carbonsäure der 4-[4-[2-(Furan-3-carbonyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper; MS : 572 (M+H)⁺.

(f) Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und Furan-2-carbonsäure der 4-[4-[2-(Furan-2-carbonyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper; MS : 572 (M+H)⁺.

(g) Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und (RS)- α -Methoxyphenylelessigsäure das Gemisch des (3RS,4RS)-4-[4-[2-[(RS)- und (SR)-Methoxy-phenyl-acetoxy]-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Öl; MS: 648 (M+Na)⁺.

(h) Aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 2-Methylsulfanylbzoesäure der (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-Methylsulfanylbenzoyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper; MS : 628 (M+H)⁺.

(i) Zu einer Lösung von 250 mg (0.4 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-[2-(2-Methylsulfanylbenzoyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 25 ml Methanol wurde eine Lösung von 170 mg (0.8 mMol) Natriummetaperjodat in 2 ml Wasser gegeben. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde 8 Stunden lang bei 50 °C gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt, die organische Phase über Natriumsulfat

getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Es wurden 230 mg (90 % d.Th.) roher (3RS,4RS)-4-[4-[2-[(RS)- und (SR)-2-Methylsulfinyl-benzoyloxy]-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 644 (M+H)⁺.

Beispiel 59

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (1) beschrieben, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (3RS,4RS)-4-[4-(3-Morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 461 (M+H)⁺;
- 2) - aus (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2,2-Dimethyl-propionyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester der 2,2-Dimethyl-propionsäure (3RS,4RS)-3-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenoxy]-propylester als farbloser, amorpher Festkörper; MS : 476 (M+H)⁺;
- 3) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Benzoesäure (3RS,4RS)-3-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenoxy]-propylester Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 496 (M+H)⁺;
- 4) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-yloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-yloxy)-piperidin als farbloser, amorpher Festkörper; MS : 424 (M+H)⁺;
- 5) - aus (3RS,4RS)-3-(2-Methoxy-benzyloxy)-4-[4-(naphthalin-2-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-(2-Methoxy-benzyloxy)-4-(4-naphthalin-2-ylmethoxy-phenyl)-piperidin Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 454 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

- (a) Eine Lösung von 200 mg (0.35 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Methylsulfonyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 1 ml Essigester wurde mit 60 µl Morpholin versetzt und 3 Stunden lang unter Rückfluß gekocht.
- 5 Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 5 ml Essigester verdünnt und zweimal mit je 1 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Das farblose Öl (169 mg) wurde an Kieselgel
- 10 unter Verwendung von Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 142 mg (3RS,4RS)-4-[4-(3-Morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form weisse Kristalle erhalten; MS : 561 (M+H)⁺.
- 15 (b) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (k) beschrieben, wurde durch Acylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Pivalinsäurechlorid der (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2,2-Dimethyl-propionyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure
- 20 tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 576 (M+H)⁺.
- (c) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (k) beschrieben, wurde durch Acylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Benzoylchlorid der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-
- 25 (naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; R_f : 0.84 (SiO₂, Hexan:Essigester=1:1).
- (d) Ein Gemisch aus 1.0 g (3.41 mMol) (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, 471 mg (34.1 mMol, 10 eq) Kaliumcarbonat und 607 ml (5.11 mMol, 1.5 eq)
- 30 Benzylbromid in 30 ml Dimethylformamid wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur und 15 Stunden lang bei 80° C gerührt. Anschließend wurden erneut 471 mg (34.1 mMol, 10 eq) Kaliumcarbonat und 607 ml (5.11 mMol, 1.5 eq) Benzylbromid zugegeben und für weitere 6 Stunden bei 80° C gerührt. Das auf Raumtemperatur abgekühlte
- 35 Reaktionsgemisch wurde auf 300 ml einer Eis/Wasser-Mischung gegossen und dreimal mit 250 ml Essigester extrahiert. Die

organischen Phasen wurden je einmal mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Das gelbe Öl (1.82 g) wurde an Kieselgel
5 mittels eines Laufmittelgradienten von 4:1 bis 3:2 eines Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel aufgetrennt. Es wurden 620 mg (72 % d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, das nach Umkristallisation aus einem Gemisch von Methylenchlorid und Hexan 361 mg (28 % d.Th.)
10 als weisses, kristallines Produkt vorlag; MS : 383 (M)⁺.

(e) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (i) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethylnaphthalin der
15 (3RS,4RS)-4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-yloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser, amorpher Festkörper erhalten; MS : 523 (M)⁺.

(f) In Analogie zu dem im Beispiel 14 beschriebenen Verfahren, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethylnaphthalin
20 in Gegenwart von Kaliumcarbonat der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(naphthalin-2-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 434 (M+H)⁺.

(g) In Analogie zu dem im Beispiel 3 (c) beschriebenen Verfahren, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(naphthalin-2-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Methoxybenzylchlorid der (3RS,4RS)-3-(2-Methoxy-benzyloxy)-4-[4-(naphthalin-2-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 554 (M+H)⁺.
25

Beispiel 60

30 In analoger Weise wie in Beispiel 25 (b) beschrieben, wurden durch Abspaltung des 2,2,2-Trichloräthylcarbamats durch Behandlung mit Zink in Eisessig die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (3RS, 4RS)-4-[4-(3-Carbamoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-

äthylester der (3RS,4RS)-Carbaminsäure 3-{4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy}-propylester als farbloser Festkörper; MS : 435 (M+H)⁺;

2) - aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(pyridin-2-ylcarbamoxyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester der (3RS,4RS)-Pyridin-2-yl-carbaminsäure 3-{4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy}-propylester als farbloses Öl; MS : 512 (M+H)⁺;

3) - aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[3-(2-pyridin-2-ylcarbamoxyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester der Pyridin-2-yl-carbaminsäure (3RS,4RS)- 2-[3-[3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthylester als farbloses Öl; MS : 498 (M+H)⁺;

4) - aus (3RS,4RS)-4-[3-(2-Carbamoxyloxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester der Carbaminsäure (3RS,4RS)- 2-[3-[3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthylester als farbloser, amorpher Festkörper; MS : 421 (M+H)⁺;

5) - aus dem Gemisch des (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[3-[2-[(RS)- und -(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylesters unter gleichzeitiger Abspaltung der THP-Gruppe das (3RS,4RS)-2-[3-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthanol als farbloser, amorpher Festkörper; MS : 378 (M+H)⁺;

6) - aus (3RS,4RS)-4-[3-(2-Benzoyloxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichloräthylester der Benzoessäure (3RS,4RS)-2-[3-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthylester als farbloser, amorpher Festkörper; MS : 482 (M+H)⁺;

7) - aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[3-[3-(pyridin-2-ylcarbamoxyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichloräthylester der (3RS,4RS)-Pyridin-2-yl-carbaminsäure 3-[3-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-propylester als farbloser, amorpher Festkörper; MS : 512 (M+H)⁺;

- 8) - aus (3RS,4RS)-4-[3-(4-Benzoyloxy-butoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester das Benzoessäure (3RS,4RS)-4-[3-[3-(naphthalin-2-yloxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-butylester als farbloser, amorpher Festkörper; MS : 510 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten 2,2,2-Trichloräthylcarbamate wurden wie folgt hergestellt:

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (a)-(c).Wos beschrieben, wurde wie folgt verfahren:

- 10 (a) Aus 1-Benzyl-4-piperidon und 3-Jodanisol wurde das 1-Benzyl-4-(3-methoxy-phenyl)-piperidin-4-ol als farbloser Festkörper erhalten; R_f : 0.18 (SiO₂, Methylenchlorid:Essigester=1:1). Die anschließende Elimination mittels p-Toluolsulfonsäure lieferte das 1-Benzyl-4-(3-methoxy-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin als farblosen Festkörper; MS : 279 (M)⁺. Die darauffolgende Hydroborierung ergab das 1-Benzyl-4-(3-methoxy-phenyl)-piperidin-3-ol als farblores Pulver; MS : 297 (M)⁺.

In analoger Weise wie in Beispiel 44 (d)-(i) beschrieben, wurde weiter wie folgt verfahren:

- 20 (b) Durch Spaltung des Methyläthers mittels Bortribromid in Methylenchlorid wurde aus dem 1-Benzyl-4-(3-methoxy-phenyl)-piperidin-3-ol das (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(3-hydroxy-phenyl)-piperidin-3-ol als hellgelber Festkörper erhalten; MS : 283 (M)⁺. Die Alkylierung mit rac.-2-(2-Iod-äthoxy)-tetrahydro-pyran in Gegenwart von Kaliumcarbonat ergab ein Gemisch des (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-[3-[2-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidin-3-ols als farblores Öl; MS : 410 (M-H)⁺. In analoger Weise wie in Beispiel 22 (i) beschrieben, wurde durch anschließende Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin ein Gemisch des (3RS,4RS)-1-Benzyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[3-[2-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidins als farblores Öl erhalten; MS : 552 (M)⁺. In analoger Weise wie in Beispiel 25 (a) beschrieben, wurde dann durch Abspaltung der Benzylgruppe mittels Chlorameisensäure-2,2,2-trichloräthylester und Kaliumcarbonat ein Gemisch des (3RS,4RS)-3-

(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[3-[2-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylesters erhalten; R_f : 0.60 (SiO_2 , Methylenchlorid:Essigester=2:1).
Durch die darauffolgende Abspaltung der THP-Gruppe mittels p-Toluolsulfonsäure wurde der (3RS,4RS)-4-[3-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester erhalten. In analoger Weise wie in Beispiel 24 (m) beschrieben, wurde schließlich durch Umsetzung mit Pyridin-2-carbonylazid der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[3-(2-pyridin-2-ylcarbamoxyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester erhalten; R_f : 0.45 (SiO_2 , Methylenchlorid:Essigester=9:1).

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-3-ols mit rac.-2-(3-Brom-propoxy)-tetrahydro-pyran das (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-[4-[3-[(RS) und (SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-propoxy]-phenyl]-piperidin-3-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS : 426 (M+H)⁺. Die anschließende Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin, nach dem im Beispiel 12 (b) beschriebenen Verfahren ergab das (3RS,4RS)-1-Benzyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-[(RS)- und (SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-propoxy]-phenyl]-piperidin als farblosen Festkörper; MS : 566 (M+H)⁺. Die weitere Umsetzung mit Chlorameisensäure 2,2,2-trichloräthylester, analog Beispiel 12 (c), lieferte den (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-[(RS)- und (SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester als farblosen Festkörper; MS : 672 (M+Na)⁺. Die Abspaltung der THP-Gruppe mittels p-Toluolsulfonsäure, analog Beispiel 44 (h), ergab den (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester als farblosen Festkörper; MS : 583 (M+NH₄)⁺. In analoger Weise wie in Beispiel 24 (m) beschrieben, wurde schließlich durch Umsetzung mit Natriumisocyanat der (3RS, 4RS)-4-[4-(3-Carbamoxyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 609 (M+H)⁺.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 24 (m) beschrieben, wurde durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propoxy)-phenyl]-3-

(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-
äthylesters mit Pyridin-2-carbonylazid das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-
ylmethoxy)-4-[4-[3-(pyridin-2-ylcarbamoxyloxy)-propoxy]-phenyl]-
piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester als farbloser
5 Festkörper erhalten.

(e) In analoger Weise wie im Beispiel 24 (m) beschrieben, wurde durch
Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[3-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-
(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-
äthylesters mit Natriumisocyanat der (3RS,4RS)-4-[3-(2-Carbamoxyloxy-
10 äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure
2,2,2-trichlor-äthylester als farbloser Festkörper erhalten; R_f : 0.40
(SiO_2 , Methylenchlorid: Methanol=9:1).

(f) In analoger Weise wie im Beispiel 22 (k) beschrieben, wurde durch
Acylierung des (3RS,4RS)-4-[3-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-
15 (naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-
äthylesters mit Benzoylchlorid der (3RS,4RS)-4-[3-(2-Benzoyloxy-äthoxy)-
phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-
trichloräthylester als farbloses Öl erhalten.

(g) In analoger Weise wie in Beispiel 14 beschrieben, wurde durch
20 Alkylierung des (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(3-hydroxy-phenyl)-piperidin-3-ols
mit rac.-2-(3-Brom-propoxy)-tetrahydro-pyran in Gegenwart von
Kaliumcarbonat ein Gemisch der diastereomeren Racemate des
(3RS,4RS)-1-Benzyl-4-[3-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-propoxy]-phenyl]-
piperidin-3-ols als farbloses Öl erhalten; R_f : 0.38 (Hexan:Aceton=1:1).
25 Die anschließende Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin, analog
zu Beispiel 12 (b), ergab ein Gemisch der diastereomeren Racemate des
(3RS,4RS)-1-Benzyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[3-[3-(tetrahydro-
pyran-2-yloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidins als farbloses Öl; MS: 566
($M+H$)⁺. Die darauffolgende Umsetzung mit Chlorameisensäure 2,2,2-
30 trichloräthylester, analog zum Beispiel 12 (c), lieferte ein Gemisch der
diastereomeren Racemate des (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-
[3-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-
carbonsäure 2,2,2-trichloräthylesters, das ohne weitere Reinigung und
Charakterisierung mit p-Toluolsulfonsäure, analog zum Beispiel 53 (c),
35 zum (3RS,4RS)-4-[3-(3-Hydroxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-
ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichloräthylester umgesetzt

wurde. Schließlich wurde durch Umsetzung mit Pyridin-2-carbonylazid, in analoger Weise wie im Beispiel 24 (m) beschrieben, der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[3-[3-(pyridin-2-ylcarbamoxyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichloräthylester als farblores Öl erhalten; R_f : 0.55 (Methylenchlorid: Essigester=1:1).

(h) In analoger Weise wie im Beispiel 14 beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-1-Benzyl-4-(3-hydroxy-phenyl)-piperidin-3-ols mit rac.-2-(4-Brom-butoxy)-tetrahydro-pyran [S.W.Baldwin et al., J.Org.Chem. 1985, 50, 4432-4439] und weiter wie unter (g) beschrieben, der (3RS,4RS)-4-[3-(4-Hydroxy-butoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester als farbloser Festkörper erhalten; R_f : 0.50 (Methylenchlorid:Essigester=9:1). Die anschließende Acylierung mit Benzoylchlorid, analog zum Beispiel 22 (k), lieferte den (3RS,4RS)-4-[3-(4-Benzoyloxy-butoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester als farblosen Festkörper; R_f : 0.85 (SiO₂, Methylenchlorid:Essigester=95:5)

Beispiel 61

In Analogie zu dem in Beispiel 10 (b) beschriebenen Verfahren, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Zinkbromid in Methylenchlorid die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-oxo-2-phenyl-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-2-[4-[3-(Naphthalin-2-yloxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-1-phenyl-äthanon Hydrobromid als farbloser Festkörper; MS : 452 (M+H)⁺;
- 2) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxy)-phenyl]-3-(2-methoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Benzoesäure (3RS,4RS)-2-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthylester Hydrobromid als beigefarbener Festkörper; MS : 462 (M+H)⁺;
- 3) - aus (3RS,4RS)-4-[4-([1,3]Dioxolan-2-ylmethoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(4-[1,3]Dioxolan-2-ylmethoxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als gelblicher Festkörper; MS : 420 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt erhalten:

- 5 (a) In analoger Weise zu dem im Beispiel 14 beschriebenen Verfahren wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Allylbromid in Gegenwart von Kaliumcarbonat der (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; Smp.: 113 °C (Hexan).
- 10 (b) In Analogie zu dem in Beispiel 3 (c) beschriebenen Verfahren wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethylnaphthalin der (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 474 (M+H)⁺.
- 15 (c) Ein Gemisch von 400 mg (0.8 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, 0.2 ml Triäthylamin, 0.5 ml Wasser und 78 mg Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in 10 ml Äthanol wurde 1 Stunde lang unter Rückfluß gerührt. Der zum Teil gebildete (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester (30% d.Th.), MS : 434 (M+H)⁺, wurde chromatographisch abgetrennt und in der folgenden Stufe eingesetzt.
- 20 (d) In analoger Weise zu dem im Beispiel 14 beschriebenen Verfahren wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Phenacylbromid in Gegenwart von Kaliumcarbonat der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-oxo-2-phenyl-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelblicher Festkörper erhalten; MS : 551 (M)⁺.
- 25 (e) In Analogie zu dem in Beispiel 3 (c) beschriebenen Verfahren wurde durch Alkylierung eines Gemisches des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[2-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 53 (a)] mit 2-Methoxybenzylchlorid der (3RS,4RS)-3-(2-Methoxy-benzyloxy)-4-[4-[2-

[(RS)- und [(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten.

(f) In Analogie zu dem in Beispiel 53 (c) beschriebenen Verfahren wurde durch Spaltung des THP-Äthers aus dem (3RS,4RS)-3-(2-Methoxy-benzyloxy)-4-[4-[2-[(RS)- und [(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(2-methoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten.

(g) In Analogie zu dem in Beispiel 22 (k) beschriebenen Verfahren wurde durch Acylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(2-methoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxy)-phenyl]-3-(2-methoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblose, viskose Flüssigkeit erhalten; MS : 562 (M+H)⁺.

(h) In analoger Weise zu dem im Beispiel 14 beschriebenen Verfahren wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethyl-1,3-dioxolan in Gegenwart von Kaliumcarbonat der (3RS,4RS)-4-[4-([1,3]Dioxolan-2-ylmethoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; Smp.: 136-137 °C (Hexan).

(i) In Analogie zu dem in Beispiel 3 (c) beschriebenen Verfahren wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-([1,3]Dioxolan-2-ylmethoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethylnaphthalin der (3RS,4RS)-4-[4-([1,3]Dioxolan-2-ylmethoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 520 (M+H)⁺.

Beispiel 62

Eine Lösung von 210 mg (0.425 mMol) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-5-propyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 18 ml Methanol wurde mit 12 ml 1 N Salzsäure versetzt und über Nacht bei 50° C gerührt. Anschließend wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in warmem Toluol aufgenommen und wiederum eingedampft, wobei das

Produkt auszufallen begann. Es wurden 153 mg (84% d.Th.) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-5-propyl-piperidin Hydrochlorid als farbloser Festkörper erhalten. MS : 252 (M-Naphthylmethyl)+ .

5 Der als Ausgangsverbindung eingesetzte (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-5-propyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde wie folgt hergestellt:

(a) In analoger Weise zu dem von A.Ziering et al. in J.Org.Chem. 22, 1521-1528 (1957) beschriebenen Verfahren zur Herstellung von
10 Piperidin-4-onen aus den entsprechenden Acrylsäureestern durch Umsetzung mit Methylamin oder Benzylamin, Reaktion mit Acrylsäureäthylester oder -methylester, Cyclisierung und schließlich Decarbalkoxylierung wurde ausgehend von 2-Propyl-acrylsäure-äthylester und Methylamin das (3RS)-1-Methyl-3-propyl-piperidin-4-on
15 als farbloses Öl erhalten; R_f 0.38 (SiO₂, Methylenchlorid:Methanol= 95:5).

(b) Zu einer auf -78° C gekühlten Lösung von 25.68 g (134 mMol) 1-Brom-4-chlor-benzol in 250 ml tert-Butylmethyläther wurden innerhalb von 30 Minuten 83.8 ml (134 mMol) n-BuLi (1.6 N in Hexan) getropft. Nach
20 beendeter Zugabe wurde 1 Stunde lang bei -78° C nachgerührt. Danach wurde eine Lösung von 10.41 g (67.05 mMol) (3RS)-1-Methyl-3-propyl-piperidin-4-on in 100 ml tert-Butylmethyläther bei -70 bis -65° C zugetropft. Nach dem Zutropfen wurde 2 Stunden lang bei -78° C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch auf Eis
25 gegossen, das Gemisch in einen Scheidetrichter überführt und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Essigester extrahiert, und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt an Kieselgel unter
30 Verwendung eines 95:5:0.1-Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 15.9 g (88% d.Th.) (3RS,4RS)- und (3RS,4SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-3-propyl-piperidin-4-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS : 267 (M)+ .

- (c) Eine Lösung von 13.68 g (51.06 mMol) (3RS,4RS)- und (3RS,4SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-3-propyl-piperidin-4-ol in 67 ml Trifluoressigsäure wurde 18 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Danach wurde die Reaktionslösung unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen einer gesättigten Natriumcarbonat-Lösung und Äther verteilt, die abgetrennte wäßrige Phase mit Äther nachextrahiert und schließlich die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Zur Reinigung des Rohprodukts und Auftrennung der isomeren Olefine wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 96:4-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 9.71 g (76% d.Th.) (RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-3-propyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin, MS : 249 (M)⁺, und 1.74 g 4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-5-propyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin, MS : 248 (M-H)⁺, jeweils als gelbliches Öl erhalten.
- (d) Zu einer Suspension von 9.7 g (39 mMol) (RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-3-propyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin in 80 ml 1,2-Dimethoxyäthan wurden spatelweise 2.23 g (60 mMol) Natriumborhydrid gegeben, so daß die Temperatur nicht über 35° C stieg. Anschließend wurden während 45 Minuten 13.2 ml Bortrifluorid-Ätherat, gelöst in 15 ml 1,2-Dimethoxyäthan zugetropft und danach das Reaktionsgemisch 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. In der Folge wurde zunächst eine Lösung von 15.65 g (277 mMol) Kaliumhydroxid, gelöst in 60 ml Wasser, bei ca. 30° C langsam zugetropft und danach innerhalb von 15 Minuten 11.22 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxid-Lösung, wobei die Temperatur auf 40° C anstieg. Anschließend wurde 2.5 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Zur Aufarbeitung wurde das abgekühlte Reaktionsgemisch über Dicalit filtriert und dieses mit Essigester nachgewaschen. Die erhaltene Lösung wurde mit je 100 ml Essigester und Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und dann die wäßrige Phase mit 100 ml Essigester nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Zur Reinigung des Rohprodukts wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 95:5-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 8.64 g (73% d.Th.)

(3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-5-propyl-piperidin-3-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS : 267 (M)⁺.

(e) Das Gemisch von 7.19 g (26.85 mMol) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-5-propyl-piperidin-3-ol, 5.96 g (80.7 mMol) Lithiumcarbonat und 14.22 g (67.1 mMol) Chlorameisensäure-2,2,2-trichloräthylester in 200 ml Toluol wurde während 8 Stunden bei 105° C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das abgekühlte Reaktionsgemisch mit wäßriger Natriumcarbonat-Lösung und Essigester versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Zur Reinigung des Rohprodukts wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 1:1-Gemisches von Methylenchlorid und Hexan als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 13.05 g (80% d.Th.) (3RS,4SR,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-propyl-5-(2,2,2-trichlor-äthoxycarbonyloxy)-piperidin-1-carbonsäure-2,2,2-trichlor-äthylester als gelbliches Öl erhalten; MS : 621 (M+NH₄)⁺.

(f) Das Gemisch von 13.05 g (21.6 mMol) (3RS,4SR,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-propyl-5-(2,2,2-trichlor-äthoxycarbonyloxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester und 14.5 g Zink in 200 ml Eiessig wurde während 15 Stunden im Ultraschallbad behandelt. Um die Reaktion zu vervollständigen wurden anschließend nochmals 5 g Zink hinzugefügt und weitere 5 Stunden im Ultraschallbad belassen. Zur Aufarbeitung wurde das Zink abgesaugt, der Rückstand mit Eisessig nachgewaschen und die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen 1 N NaOH und Essigester verteilt, dann die abgetrennte wäßrige Phase nochmals mit Essigester extrahiert und schließlich die vereinigten organischen Phasen unter vermindertem Druck eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Diäthyläther kristallisiert und ergab 3.0 g (55% d.Th.) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-5-propyl-piperidin-3-ol als farblose Kristalle; MS : 253 (M)⁺. Zur Reinigung der Mutterlauge wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 90:10:0.1-Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden weitere 1.1 g (20% d.Th.) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-5-propyl-piperidin-3-ol erhalten.

(g) Eine Lösung von 3.05 g (12.0 mMol) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-5-propyl-piperidin-3-ol in 20 ml Dimethylformamid wurde bei 0° C mit 1.34 g (13.2 mMol) Triäthylamin und 3.02 g (13.8 mMol) Di-tert-butyl dicarbonat versetzt und während 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Dimethylformamid im Ölpumpenvakuum abdestilliert und zur Reinigung des Rückstandes an Kieselgel unter Verwendung eines 99:1-Gemisches von Methylencchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 3.92 g (92% d.Th.) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-hydroxy-5-propyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 297 (M-C₄H₈)⁺.

(h) Zu einer Lösung von 200 mg (0.56 mMol) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-hydroxy-5-propyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 188 mg (0.85 mMol) 2-Brommethylnaphthalin in 10 ml Dimethylformamid wurden 37 mg (0.85 mMol) Natriumhydrid (55%ige Dispersion in Weißöl) gegeben und die Reaktionsmischung 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch im Ölpumpenvakuum eingedampft, der Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt und danach die abgetrennte Wasserphase fünfmal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Zur Reinigung des Rohproduktes wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 96:4-Gemisches von Toluol und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 215 mg (77% d.Th.) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-5-propyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 494 (M+H)⁺.

Beispiel 63

In analoger Weise wie in Beispiel 62 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-methoxy-benzyloxy)-5-propyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-methoxy-benzyloxy)-5-propyl-piperidin als gelbliches Öl; MS : 252 (M-Methoxybenzyl)⁺;

2) - aus (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(1-äthyl-1H-benzimidazol-2-ylmethoxy)-5-propyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(1-äthyl-1H-benzimidazol-2-ylmethoxy)-5-propyl-piperidin Hydrochlorid als farbloser Festkörper, MS : 412 (M+H)⁺.

Die als Ausgangssubstanzen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt erhalten:

In analoger Weise wie in Beispiel 62 (h) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-hydroxy-5-propyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 4-Methoxybenzylchlorid der (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-methoxy-benzyloxy)-5-propyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 416 (M-C₄H₉)⁺.

In analoger Weise wie in Beispiel 62 (h) beschrieben, wurde durch Alkylierung von (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-hydroxy-5-propyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit 2-Chlormethyl-1-äthyl-1H-benzoimidazol [Acta Pol. Pharm. 1977, 34(4), 359-369] der (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(1-äthyl-1H-benzimidazol-2-ylmethoxy)-5-propyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 495 (M+H)⁺.

Beispiel 64

In analoger Weise wie in Beispiel 5 beschrieben, wurde durch Behandlung von (3RS,4RS,5SR)-3-(4-Benzyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-5-propyl-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilanyläthylester mit Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung das (3RS,4RS,5SR)-3-(4-Benzyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-5-propyl-piperidin als fast farbloser Festkörper erhalten; MS : 484 (M+H)⁺.

Der als Ausgangssubstanz eingesetzte (3RS,4RS,5SR)-3-(4-Benzyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-5-propyl-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilanyläthylester wurde wie folgt erhalten:

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 62 (a)-(d) beschrieben, wurde ausgehend von (RS)-1-Benzyl-3-propyl-piperidin-4-on, MS : 231 (M)⁺, und 1-Brom-4-fluorbenzol das (3RS,4RS,5SR)-1-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-5-propyl-piperidin-3-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS :
5 327 (M)⁺.

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 62 (h) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS,5SR)-1-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-5-propyl-piperidin-3-ols mit 1-Benzyl-3-chlormethyl-naphthalin das
10 (3RS,4RS,5SR)-1-Benzyl-3-(4-benzyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-5-propyl-piperidin als gelbes Harz erhalten; MS (ISP): 574 (M+H)⁺.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (d) beschrieben, wurde durch Umsetzung von (3RS,4RS,5SR)-1-Benzyl-3-(4-benzyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-5-propyl-piperidin mit Chlorameisensäure-β-trimethylsilyläthylester [Synthesis 346 (1987)] der
15 (3RS,4RS,5SR)-3-(4-Benzyl-3-(4-benzyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-5-propyl-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester als hellgelber Sirup erhalten; MS : 628 (M+H)⁺.

Das als Ausgangsverbindung eingesetzte 1-Benzyl-3-chlormethyl-naphthalin wurde wie folgt erhalten:
20

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 14 (a) beschrieben, wurde durch Alkylierung des 4-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäureäthylesters [J.Agric.Chem Soc.Japan 24, 313 (1950)] mit Benzylbromid der 4-Benzyl-3-(4-benzyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-5-propyl-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester als fast farbloser
25 Festkörper erhalten; R_f : 0.53 (SiO₂, Hexan:Essigester=4:1).

(b) Die Reduktion des 4-Benzyl-3-(4-benzyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-5-propyl-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylesters, analog zu Beispiel 7 (b), lieferte das (4-Benzyl-3-(4-benzyloxy-naphthalin-2-yl)-methanol als farblosen Festkörper; R_f : 0.42 (SiO₂, Hexan:Essigester=2:1).

30 (c) Die Chlorierung des (4-Benzyl-3-(4-benzyloxy-naphthalin-2-yl)-methanols, analog zu Beispiel 7 (c), lieferte das 1-Benzyl-3-chlormethyl-naphthalin als farblosen Festkörper; MS : 282 (M)⁺.

Beispiel 65

In analoger Weise wie in Beispiel 62 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- 1) - Aus (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-5-isopropyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-5-isopropyl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 394 (M+H)⁺;
- 2) - aus (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-5-isobutyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-5-isobutyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 310 (M-Naphthylmethyl)⁺;
- 3) - aus (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin Hydrochlorid als farbloser Festkörper; R_f : 0.37 (SiO₂, Methylenchlorid:Methanol: Ammoniak=95:5:0.1);
- 4) - aus (3RS,4RS,5SR)-5-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS,5SR)-5-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 426 (M+H)⁺.

Die als Ausgangssubstanzen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt erhalten:

In analoger Weise wie in Beispiel 62 (a)-(h) beschrieben, wurde wie folgt verfahren:

- (a) Ausgehend von 2-Isopropyl-acrylsäureäthylester und Methylamin wurde das (3RS)-1-Methyl-3-isopropyl-piperidin-4-on als farbloses Öl erhalten; MS : 155 (M)⁺. Durch Umsetzung mit 1-Brom-4-chlorbenzol wurde das (3RS,4RS)- und (3RS,4SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-isopropyl-1-methyl-piperidin-4-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS : 267 (M)⁺.
- Die folgende Elimination mittels Trifluoressigsäure und anschließende chromatographische Trennung ergab die beiden isomeren Olefine, das (RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-isopropyl-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin,

MS : 249 (M)⁺, und das 4-(4-Chlor-phenyl)-5-isopropyl-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin, jeweils als farbloses Öl. Die Hydroborierung des (RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-isopropyl-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridins ergab das (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-5-isopropyl-1-methyl-
5 piperidin-3-ol als farblosen Festkörper; MS : 267 (M)⁺. Die weitere Umsetzung mit Chlorameisensäure-2,2,2-trichloräthylester lieferte den (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-isopropyl-5-(2,2,2-trichlor-äthoxycarbonyloxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester als gelbliches Öl; MS : 619, 621, 623, 625 (M+NH₄)⁺. Die Abspaltung der
10 TROC-Gruppe mit Zink in Eisessig ergab das (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-5-isopropyl-piperidin-3-ol als farblosen Festkörper; MS : 253 (M)⁺. Durch Einführung der BOC-Gruppe wurde daraus der (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-hydroxy-5-isopropyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 297
15 (M-C₄H₈)⁺. Die Alkylierung schließlich mit 2-Brommethylnaphthalin lieferte den (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-5-isopropyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS : 437 (M-C₄H₈)⁺.

20 In analoger Weise wie in Beispiel 62 (a)-(h) beschrieben, wurde wie folgt verfahren:

(b) Ausgehend von 2-Isobutyl-acrylsäuremethylester und Benzylamin wurde das (3RS)-1-Benzyl-3-isobutyl-piperidin-4-on als gelbliches Öl erhalten; MS : 245 (M)⁺. Durch Umsetzung mit 1,4-Dibrombenzol und anschließende Elimination mittels Trifluoressigsäure sowie
25 chromatographische Trennung wurden die beiden isomeren Olefine, das (RS)-1-Benzyl-4-(4-brom-phenyl)-3-isobutyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin, MS : 383 (M)⁺, und das 1-Benzyl-4-(4-brom-phenyl)-5-isobutyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin, jeweils als bräunliches Öl erhalten. Die darauffolgende Hydroborierung des (RS)-1-Benzyl-4-(4-brom-phenyl)-3-isobutyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridins ergab das (3RS,4RS,5SR)-1-Benzyl-4-(4-brom-phenyl)-5-isobutyl-piperidin-3-ol als farblosen Festkörper; MS :
30 401 (M)⁺. Die weitere Umsetzung mit Chlorameisensäure-2,2,2-trichloräthylester lieferte den (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-5-isobutyl-3-(2,2,2-trichlor-äthoxycarbonyloxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester als farblosen Festkörper; R_f : 0.25 (SiO₂,
35 Methylenchlorid:Hexan=1:1). Die Abspaltung der TROC-Gruppe mit

Zink in Eisessig ergab das (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-5-isobutyl-piperidin-3-ol als farblosen Festkörper; MS : 311 (M)⁺. Durch Einführung der BOC-Gruppe wurde daraus der (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-3-hydroxy-5-isobutyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 412 (M+H)⁺. Die Alkylierung schließlich mit 2-Brommethylnaphthalin lieferte den (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-5-isobutyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Schaum; MS : 552 (M+H)⁺.

10 In analoger Weise wie in Beispiel 62 (b)-(d) beschrieben, wurde wie folgt verfahren:

(c) Aus (RS)-1-Benzyl-3-methyl-piperidin-4-on und 1-Brom-4-fluorbenzol wurde das (3RS,4RS)- und (3RS,4SR)-1-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-3-methyl-piperidin-4-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS : 299 (M)⁺. Durch Elimination mittels Trifluoressigsäure und anschließende chromatographische Trennung wurden die beiden isomeren Olefine, das (RS)-1-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-3-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin, MS : 281 (M)⁺, und das 1-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin, MS : 281 (M)⁺, jeweils als
15 bräunliches Öl erhalten. Die darauffolgende Hydroborierung des (RS)-1-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-3-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridins ergab das (3RS,4RS,5SR)-1-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-piperidin-3-ol als farblosen Festkörper; MS : 299 (M)⁺.

(d) Eine Lösung von 600 mg (2 mMol) (3RS,4RS,5SR)-1-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-piperidin-3-ol in 20 ml Methanol wurde mit 60 mg Palladium/Kohle (10%ig) bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator abfiltriert, dieser in warmem Methanol ausgerührt und wieder abfiltriert. Die vereinigten Methanol-Lösungen wurden unter vermindertem Druck eingedampft.
25 Das erhaltene Rohprodukt (410 mg) wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe eingesetzt. Zu analytischen Zwecken wurde eine Probe aus Äther/Hexan umkristallisiert. Das (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-piperidin-3-ol Hydrochlorid wurde in Form farbloser Kristalle erhalten; MS : 209 (M)⁺.

(e) Durch Einführung der BOC-Schutzgruppe wurde aus dem (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-piperidin-3-ol Hydrochlorid der (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-5-methyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 253 (M-C₄H₈)⁺. Die Alkylierung schließlich mit 2-Brommethylnaphthalin lieferte den (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS : 393 (M-C₄H₈)⁺.

In analoger Weise wie in Beispiel 62 (a)-(d) und (g)-(h) beschrieben, wurde wie folgt verfahren:

(a) Ausgehend von 2-Benzyl-acrylsäureäthylester und Benzylamin wurde das (3RS)-1,3-Dibenzyl-piperidin-4-on als gelbliches Öl erhalten; MS : 279 (M)⁺. Durch Umsetzung mit 1-Brom-4-fluorbenzol wurde das (3RS,4RS)- und (3RS,4SR)-1,3-Dibenzyl-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-4-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS : 375 (M)⁺. Durch Elimination mittels Trifluoressigsäure und anschließende chromatographische Trennung wurden die beiden isomeren Olefine, das (RS)-1,3-Dibenzyl-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin als gelber Festkörper, MS : 357 (M)⁺, und das 1,5-Dibenzyl-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin, erhalten. Die darauffolgende Hydroborierung des (RS)-1,3-Dibenzyl-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridins ergab das (3RS,4RS,5SR)-1,5-Dibenzyl-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-3-ol als farblosen Festkörper; MS : 375 (M)⁺. Die Abspaltung der Benzylgruppe erfolgte mittels katalytischer Hydrierung, in analoger Weise wie in obigem Beispiel beschrieben, und lieferte das (3RS,4RS,5SR)-5-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-3-ol als farblosen Festkörper erhalten; MS : 285 (M)⁺. Durch Einführung der BOC-Gruppe wurde daraus der (3RS,4SR,5SR)-3-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 329 (M-C₄H₈)⁺. Die Alkylierung schließlich mit 2-Brommethylnaphthalin lieferte den (3RS,4RS,5SR)-5-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Schaum; R_f : 0.32 (SiO₂, Toluol:Essigester=95:5).

Beispiel 66

In analoger Weise zu dem von A.Mann et al. in Synth.Comm. 19(18), 3139-3142 (1989) beschriebenen Verfahren wurden 40 mg (0.08 mMol) (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(1-äthyl-propyl)-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-carbonsäure tert-butylester in 5 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 35 mg (0.16 mMol) wasserfreiem Zinkbromid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft und das erhaltene Rohprodukt zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 90:10:0.1-Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 28 mg (86% d.Th.) (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(1-äthyl-propyl)-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Öl erhalten; MS : 422 (M+H)⁺.

Der als Ausgangssubstanz eingesetzte (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(1-äthyl-propyl)-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-carbonsäure tert-butylester wurde, in analoger Weise wie in Beispiel 62 (a)-(h) beschrieben, wie folgt erhalten:

Ausgehend von 2-(1-Äthyl-propyl)-acrylsäuremethylester und Methylamin wurde das (3RS)-3-(1-Äthyl-propyl)-1-methyl-piperidin-4-on als farbloses Öl erhalten; MS : 183 (M)⁺. Durch Umsetzung mit 1-Brom-4-chlorbenzol wurde daraus das (3RS,4RS)- und (3RS,4SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(1-äthyl-propyl)-1-methyl-piperidin-4-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS : 295 (M)⁺. Die anschließende Elimination mittels Trifluoressigsäure und chromatographische Trennung ergab die beiden isomeren Olefine, das (RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(1-äthyl-propyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin, MS : 277 (M)⁺, und das 4-(4-Chlor-phenyl)-5-(1-äthyl-propyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin jeweils als farbloses Öl. Die darauffolgende Hydroborierung des (RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(1-äthyl-propyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridins ergab das (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-5-(1-äthyl-propyl)-1-methyl-piperidin-3-ol als farblosen Festkörper; MS : 296 (M+H)⁺. Die weitere Umsetzung mit Chlorameisensäure-2,2,2-trichloräthylester lieferte den (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(1-äthyl-propyl)-5-(2,2,2-trichlor-äthoxycarbonyloxy)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester als

farbloses Öl; MS : 653 (M+Na)⁺. Die Abspaltung der TROC-Gruppe mit Zink in Eisessig ergab das (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-5-(1-äthyl-propyl)-piperidin-3-ol als farblosen Festkörper; MS : 281 (M)⁺. Durch Einführung der BOC-Schutzgruppe wurde daraus der (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(1-äthyl-propyl)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 325 (M-C₄H₉)⁺. Die Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin lieferte schließlich den (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-(1-äthyl-propyl)-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-carbonsäure tert-butylester; R_f : 0.41 (SiO₂, Toluol:Essigester=95:5).

Beispiel 67

In analoger Weise wie in Beispiel 66 beschrieben, wurde aus dem (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-isopropyl-5-(4-methoxy-benzyloxy)-piperidin-carbonsäure tert-butylester das (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-isopropyl-5-(4-methoxy-benzyloxy)-piperidin als farbloses Öl erhalten; R_f : 0.21 (SiO₂, Methylenchlorid:Methanol:Ammoniak=95:5:0.1).

Der als Ausgangssubstanz eingesetzte (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-isopropyl-5-(4-methoxy-benzyloxy)-piperidin-carbonsäure tert-butylester wurde, in analoger Weise wie in Beispiel 62 (h) beschrieben, durch Alkylierung des (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Chlor-phenyl)-3-hydroxy-5-isopropyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters (Beispiel 65) mit 4-Methoxy-benzylchlorid erhalten; R_f : 0.39 (SiO₂, Toluol:Essigester=9:1).

Beispiel 68

Eine Lösung von 60 mg (0.11 mg) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-5-methoxymethyl-3-(naphthalin-2-yl-methoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 5 ml Methylenchlorid wurde mit 2 ml 2 N Chlorwasserstoff in Methanol versetzt und 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde aus Diäthyläther umkristallisiert und ergab 53 mg (98% d.Th.) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-5-methoxymethyl-3-naphthalin-2-yl-methoxy-piperidin Hydrochlorid als farblosen Festkörper; MS : 442 (M+H)⁺.

Der als Ausgangssubstanz eingesetzte (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-5-methoxymethyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde wie folgt erhalten:

(a) Eine Lösung von 7.45 g (33.7 mMol) (3RS,4RS)-1-Benzyl-3-hydroxymethyl-piperidin-4-ol und (3SR,4RS)-1-Benzyl-3-hydroxymethyl-piperidin-4-ol [E.Jaeger und J.H.Biel, J.Org.Chem. 30(3), 740-744 (1965)], 10.89 g (39.6 mMol) tert-Butyldiphenylchlorsilan, 3.44 g (50.5 mMol) Imidazol und 0.2 g (1.6 mMol) 4-Dimethylaminopyridin in 80 ml Dimethylformamid wurde in Gegenwart von Molekularsieb (4 Å) 5 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Molekularsieb abgesaugt und die Lösung im Ölpumpenvakuum eingedampft. Der Rückstand wurde viermal in einem Gemisch von Äther und Methylenchlorid digeriert, die erhaltenen Lösungen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 98:2-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 8.23 g (53% d.Th.) eines Gemisches des (3RS,4RS)- und (3RS,4SR)-1-Benzyl-3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-piperidin-4-ols als farbloses Öl erhalten; MS : 459 (M)⁺.

(b) Eine Lösung von 2.45 g (19.33 mMol) Oxalylchlorid in 60 ml Methylenchlorid wurde auf -70° C abgekühlt, dann tropfenweise mit 3.02 g (38.66 mMol) Dimethylsulfoxid versetzt und 5 Minuten lang bei -70° weitergerührt. Dazu wurde eine Lösung von 8.08 g (17.6 mMol) eines Gemisches des (3RS,4RS)- und (3RS,4SR)-1-Benzyl-3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-piperidin-4-ols in 15 ml Methylenchlorid getropft, dann 15 Minuten nachgerührt. Anschließend wurden bei -70° C 8.86 g (87.6 mMol) Triäthylamin zugetropft. Nach dem Erwärmen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur (ca. 15 Minuten) wurde in Eiswasser hydrolysiert und danach dreimal mit je 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung von Methylenchlorid als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 6.5 g (81% d.Th.) (3RS)-1-Benzyl-3-(tert-

butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-piperidin-4-on als farbloses Öl erhalten; MS : 458 (M+H)⁺.

5 (c) In analoger Weise wie in Beispiel 62 (b) beschrieben, wurde aus (3RS)-1-Benzyl-3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-piperidin-4-on und 1,4-Dibrombenzol das (3RS,4RS)- und/oder (3RS,4SR)-1-Benzyl-4-(4-brom-phenyl)-3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-piperidin-4-ol als farbloser Schaum erhalten; MS : 616 (M+H)⁺.

10 (d) In analoger Weise wie in Beispiel 62 (c) beschrieben, wurde durch Elimination des tert.-Alkohols und gleichzeitige Abspaltung der Silylgruppe mittels Trifluoressigsäure aus dem (3RS,4RS)- und/oder (3RS,4SR)-1-Benzyl-4-(4-brom-phenyl)-3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-piperidin-4-ol das (3RS)-[1-Benzyl-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-3-yl]-methanol als farbloser Festkörper erhalten; MS : 360 (M+H)⁺.

15 (e) In analoger Weise wie in Beispiel 62 (d) beschrieben, wurde durch Hydroborierung von (3RS)-[1-Benzyl-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-3-yl]-methanol ein Gemisch des (3RS,4RS,5SR)-1-Benzyl-4-(4-brom-phenyl)-5-hydroxymethyl-piperidin-3-ols und des (3RS,4RS)- und/oder (3RS,4SR)-1-Benzyl-4-(4-brom-phenyl)-3-hydroxymethyl-piperidin-4-ols als farbloser Schaum erhalten.

25 (f) In analoger Weise wie in Beispiel 62 (e) beschrieben, wurde durch Behandlung des obigen Gemisches mit Chlorameisensäure-2,2,2-trichloräthylester ein Gemisch des (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-3-(2,2,2-trichlor-äthoxycarbonyloxy)-5-(2,2,2-trichlor-äthoxycarbonyloxy-methyl)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylesters und des (3RS,4RS)- und/oder (3RS,4SR)-4-(4-Brom-phenyl)-4-(2,2,2-trichlor-äthoxycarbonyloxy)-3-(2,2,2-trichlor-äthoxycarbonyloxymethyl)-piperidin-1-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylesters als farbloser Schaum erhalten.

30 (g) In analoger Weise wie in Beispiel 62 (f) beschrieben, wurde durch Reaktion des obigen Gemisches mit Zink in Eisessig das 4:1-Gemisch des (3RS,4RS,5RS)-4-(4-Brom-phenyl)-5-hydroxymethyl-piperidin-3-ols und des (3RS,4RS)- und/oder (3RS,4SR)-4-(4-Brom-phenyl)-3-hydroxymethyl-piperidin-4-ols als farbloser Schaum erhalten.

- (h) In analoger Weise wie in Beispiel 62 (g) beschrieben, wurden durch Einführung der BOC-Gruppe und anschließende chromatographische Trennung des Gemisches der (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-3-hydroxy-5-hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum, MS : 386 (M+H)⁺, und der (3RS,4RS)- und/oder (3RS,4SR)-4-(4-Brom-phenyl)-4-hydroxy-3-hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper, MS : 386 (M+H)⁺, erhalten.
- (i) Eine Lösung von 735 mg (1.91 mMol) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-3-hydroxy-5-hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, 766 mg (2.75 mMol) Triphenylchlormethan und 324 mg (3.20 mMol) Triäthylamin in 8 ml Methylenchlorid wurde 15 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft und das Rohprodukt direkt an Kieselgel unter Verwendung von Methylenchlorid als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 1.01 g (84.5% d.Th.) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-3-hydroxy-5-trityloxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum erhalten; MS : 646 (M+NH₄)⁺.
- (j) In analoger Weise wie in Beispiel 62 (h) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-3-hydroxy-5-trityloxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethyl-naphthalin der (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-5-trityloxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum erhalten; MS : 785 (M+NH₄)⁺.
- (k) Eine Lösung von 990 mg (1.29 mMol) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-5-trityloxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 4 ml 2 N Chlorwasserstoff/Methanol in 5 ml Methylenchlorid wurde 45 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung in 40 ml gesättigte Natriumcarbonat-Lösung gegossen und diese zweimal mit je 40 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Zur Reinigung und Auftrennung der erhaltenen Produkte wurde an Kieselgel chromatographiert: Zunächst mit einem 98:2-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel.

Dabei wurden 360 mg (54% d.Th.) (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-5-hydroxymethyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 528 (M+H)⁺. Dann mit einem 90:10:1-Gemisch von Methylenchlorid, Methanol und
5 Ammoniak, wobei das (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Brom-phenyl)-5-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-3-yl]-methanol als farbloser Festkörper erhalten wurde; MS : 426 (M+H)⁺.

(l) In analoger Weise wie in Beispiel 62 (h) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Brom-phenyl)-5-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-3-yl]-methanols mit Methyliodid der
10 (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-5-methoxymethyl-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 540 (M+H)⁺.

Beispiel 69

15 a) Eine Lösung von 32.5 g (163 mMol) 4-Oxo-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 200 ml Chloroform wurde mit 24.0 g (168 mMol) Dinatriumhydrogenphosphat versetzt und auf 5°C gekühlt. Eine Lösung von 27.9 g (175 mMol) Brom in 75 ml Chloroform wurde während 1 Stunde zugetropft, danach das Reaktionsgemisch auf
20 Raumtemperatur aufgewärmt und während 18 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde extrahierend mit Eiswasser und Methylenchlorid aufgearbeitet, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Das Rohprodukt (38 g) wurde an
25 Kieselgel mit Methylenchlorid und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wurde aus Essigester und n-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 19.1 g (42% d.Th.) 3-Brom-4-oxo-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelben Festkörper; MS: 277, 279 (M)⁺.

30 b) Eine Lösung von 2.78 g (10 mMol) 3-Brom-4-oxo-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 2.09 g (12 mMol) 2-Mercaptomethylnaphthalin in 100 ml absolutem Acetonitril wurde mit 13.8 g (100 mMol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und danach während 18
35 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat auf Eiswasser gegossen und mit konzentrierter

- Salzsäure auf pH 2-3 gestellt; die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 200 ml Essigester extrahiert, die organische Phase einmal mit 200 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Das Rohprodukt (5.5 g) wurde an
5 Kieselgel mit Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Das Produkt wurde aus Essigester und Hexan umkristallisiert. Es wurden 2.27 g (61% d.Th.) (3RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethylthio)-4-oxo-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS: 371 (M)⁺.
- 10 c) 0.31 g (12.8 mgAtome) Magnesiumspäne wurden in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran unter Argon suspendiert, dann bei Rückfluß mit einer Lösung von 1.75 g (10 mMol) 4-Brom-fluorbenzol in 10 ml Tetrahydrofuran zur Reaktion gebracht. Nach dem Abklingen der
15 Reaktion wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 1.86 g (5 mMol) (3RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethylthio)-4-oxo-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 10 ml Tetrahydrofuran zugetropft und dann während 4 Stunden gerührt. Nach der Hydrolyse mit 10 ml Wasser wurde das Reaktionsgemisch extrahierend mit Essigester aufgearbeitet. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert
20 und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Das Rohprodukt (2.6 g) wurde an Kieselgel mit Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhielt 1.45 g (62% d.Th.) (3RS,4SR oder 3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-4-hydroxy-3-(naphthalin-2-ylmethylthio)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen
25 Festkörper, MS: 468 (M+H)⁺, und 0.37 g (16% d. Th.) (3RS,4RS oder 3RS,4SR)-4-(4-Fluorphenyl)-4-hydroxy-3-(naphthalin-2-ylmethylthio)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS: 468 (M+H)⁺.
- 30 d) Eine Lösung von 0.23 g (0.5 mMol) (3RS,4SR oder 3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-4-hydroxy-3-(naphthalin-2-ylmethylthio)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 5 ml absolutem Methanol wurde mit 1 ml Salzsäure in Methanol (1.4 molar) versetzt und danach während 3
Stunden bei 50 °C gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wurde das Produkt aus Methanol
35 umkristallisiert. Dabei wurden 0.18 g (89% d.Th.) (3RS,4SR oder 3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-4-hydroxy-3-(naphthalin-2-ylmethylthio)-

piperidin Hydrochlorid als hellgelber Festkörper erhalten; MS: 368 (M+H)⁺.

Beispiel 70

Eine Lösung von 0.23 g (0.5 mMol) (3RS,4RS oder 3RS,4SR)-4-(4-Fluorphenyl)-4-hydroxy-3-(naphthalin-2-ylmethylthio)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 69 (c)] in 5 ml absolutem Methanol wurde mit 1 ml Salzsäure in Methanol (1.4 molar) versetzt und danach während 3 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wurde der Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt, mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung neutralisiert und extrahiert; die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt (0.15 g) wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Dabei wurden 0.041 g (22 % d.Th.) (3RS,4RS oder 3RS,4SR)-4-(4-Fluorphenyl)-4-methoxy-3-(naphthalin-2-ylmethylthio)-piperidin als gelbes Öl, MS: 381 (M)⁺, und 0.067 g (37 % d.Th.) (3RS,4RS oder 3RS,4SR)-4-(4-Fluorphenyl)-4-hydroxy-3-(naphthalin-2-ylmethylthio)-piperidin als hellgelber Festkörper erhalten; MS: 367 (M)⁺.

Beispiel 71

(a) 2.33 g (10.0 mMol) rac-3-Aza-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-carbonsäurebenzylester [S.V.D'Andrea et al., J.Org.Chem. (1991), 56(9), 3133-3137] und 1.88 g (20.0 mMol, 2 eq) Phenol wurden in 30 ml Acetonitril gelöst und bei Raumtemperatur mit 10.0 ml 2 N Natronlauge versetzt. Diese Lösung wurde 5 Stunden lang bei 95° C gerührt. Anschließend wurde die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung mit 60 ml Wasser versetzt und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 100 ml 2 N Natronlauge und zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt (3.05 g) wurde an Kieselgel mittels eines 7:3-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel aufgetrennt. Dies lieferte 2.06 g (63 % d.Th.)

(3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-phenoxy-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester als farbloses Öl; MS : 327 (M)⁺.

(b) Eine Dispersion von 262 mg (6.0 mMol, 2 eq) Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Weißöl) in 40 ml Dimethylsulfoxid wurde mit einer Lösung von 982 mg (3.0 mMol, 1 eq) (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-phenoxy-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 67 ml Dimethylsulfoxid versetzt. Dieses Gemisch wurde 2 Stunden lang bei 40° C gerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 1326 mg (6.0 mMol, 2 eq) 2-Brommethylnaphthalin in 40 ml Dimethylsulfoxid versetzt und 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde auf 1 l einer Eis/Wasser-Mischung gegossen, 10 Minuten gerührt und dreimal mit Diäthyläther extrahiert. Die organischen Phasen wurden je einmal mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Das schwach gelbe Öl (1.75 g) wurde an Kieselgel mittels eines 4:1-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel aufgetrennt. Dies lieferte 647 mg (46 % d.Th.) (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-phenoxy-piperidin-1-carbonsäure benzylester als amorpher Feststoff erhalten; MS : 476 (M-Benzyl)⁺.

(c) 30 mg, 0.065 mMol) (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-phenoxy-piperidin-1-carbonsäure benzylester wurden in 1.6 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf 0° C gekühlt und nacheinander innerhalb von 25 Minuten mit einer Lösung von 95 ml (0.32 mMol, ca 5 eq) einer 70%igen Natrium-dihydrido-bis-(2-methoxyäthoxy)-aluminat-Lösung (SDMA) in Toluol und 1.6 ml Tetrahydrofuran versetzt. Diese Reaktionslösung wurde 2.5 Stunden lang bei 0° C gerührt. Anschließend wurde auf eine Mischung aus gesättigter Kalium-natriumtartrat-Lösung und Eis gegossen und viermal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen, unter vermindertem Druck eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Das orangefarbene Harz wurde an Kieselgel mittels eines 95:5-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel aufgetrennt. Es wurden 10 mg (47 % d.Th.) (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-phenoxy-piperidin als

farbloser, amorpher Feststoff erhalten; R_f : 0.38 (SiO_2 , Methylenchlorid:Methanol=9:1).

Beispiel 72

5 In analoger Weise wie in Beispiel 71 beschrieben, wurden durch Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Gruppe die folgenden Verbindungen erhalten:

1) - Aus (3RS,4RS)-4-(4-Brom-phenoxy)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure benzylester das (3RS,4RS)-4-(4-Bromphenoxy)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser, amorpher Feststoff;
10 MS : 412.4, 414 (M+H)⁺;

2) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure benzylester das (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenylsulfanyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser, amorpher Feststoff; MS : 384 (M+H)⁺.

15 Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Derivate wurden wie folgt erhalten:

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 71 (a)-(b) beschrieben, wurde aus rac-3-Aza-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-carbonsäurebenzylester durch Umsetzung mit 4-Bromphenol der (3RS,4RS)-4-(4-Brom-phenoxy)-3-
20 hydroxy-piperidin-1-carbonsäure benzylester als farbloser Feststoff erhalten [R_f : 0.40 (SiO_2 , Methylenchlorid:Essigester=2:1)], dessen Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin den (3RS,4RS)-4-(4-Brom-phenoxy)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure benzylester als farblosen Feststoff ergab; MS : 454, 456 (M-Benzyl)⁺.

25 (b) Ein Gemisch von 2.33 g (10.0 mMol), rac-3-Aza-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-carbonsäurebenzylester, 2.89 g (20.0 mMol, 2 eq) p-Chlorthiophenol und 10.0 ml 2 N Natronlauge in 20.5 ml Acetonitril wurde 4 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung mit 25 ml Wasser versetzt
30 und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden einmal mit 1 N Natronlauge und zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt

(3.55 g) wurde an Kieselgel mittels 9:1-Gemisches von Methylenchlorid und Essigester als Eluierungsmittel aufgetrennt. Dies lieferte 1.89 g (46 % d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure benzylester als farblosen Feststoff, MS : 377 (M)⁺, und 169 mg (4 %) (3RS,4SR)-4-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäurebenzylester.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 71 (b) beschrieben, wurde aus (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure benzylester durch Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin der (3RS,4RS)-4-(4-Chlor-phenylsulfanyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure benzylester als farbloser Feststoff erhalten; MS : 518 (M+H)⁺.

Beispiel 73

a) Eine Lösung von 5.0 g (16.9 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 50 ml Methylenchlorid wurde mit 240 mg (1.96 mMol) 4-Dimethylaminopyridin und 4.2 ml (29 mMol) Triäthylamin versetzt und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 4.65 g (24.4 mMol) 2-Naphthoylechlorid portionsweise zugegeben und das Reaktionsgemisch während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch mit Eiswasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid als Eluierungsmittel chromatographiert. Die so erhaltene Produktfraktion wurde aus Äther und n-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 7.4 g (97% d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylcarbonyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS: 450 (M+H)⁺.

b) Unter Argon und Feuchtigkeitsausschluß wurde eine Lösung von 2.7 ml (24.6 mMol) Titanatetrachlorid in 18 ml Methylenchlorid bei 0°C zu 30 ml Tetrahydrofuran zugetropft, wobei eine gelbe Suspension entstand. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wurden 15 ml (95 mMol) Tetramethyläthylendiamin zugegeben und das Reaktionsgemisch 10 Minuten gerührt. Nach der Zugabe von 3.6 g (55 mMol) Zinkstaub

- wurde weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde eine Lösung von 2.1 ml (30 mMol) Dibrommethan und 2.7 g (6.0 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylcarbonyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester gelöst in 30 ml Tetrahydrofuran so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 36°C anstieg. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch während 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann auf gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel unter Verwendung eines 99:1-Gemisches von Methylenchlorid und Triäthylamin als Eluierungsmittel chromatographiert. Daraus resultierten 1.23 g (46% d. Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(1-naphthalin-2-yl-vinyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als amorpher farbloser Festkörper; MS: 448 (M+H)⁺.
- 15 c) Eine Lösung von 70 mg (0.156 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(1-naphthalin-2-yl-vinyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 10 ml Tetrahydrofuran wurde mit 0.2 ml Triäthylamin und 100 mg Palladium auf Kohle versetzt und in einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über einen 0.8 µ Cellulosefilter abgenutscht und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Es wurden 68.4 mg (97% d. Th.) eines Gemisches von (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(RS)- und -[(SR)-1-naphthalin-2-yl-äthoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als amorpher farbloser Festkörper erhalten; MS: 450 (M+H)⁺.
- 25 d) 69 mg (0.153 mMol) eines Gemisches von (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(RS)- und -[(SR)-1-naphthalin-2-yl-äthoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurden in 2 ml Methylenchlorid gelöst, mit 104 mg (0.46 mMol) wasserfreiem Zinkbromid versetzt und während 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch auf wässrige Natriumcarbonatlösung gegossen und diese mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und der dabei erhaltene Rückstand an Kieselgel mit einem 9:1- Gemisch von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Daraus resultierten 22.1 mg (41% d. Th.)
- 30
- 35

(3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(RS)- oder -(SR)-1-naphthalin-2-yl-äthoxy]-piperidin als amorpher gelblicher Festkörper; MS: 350 (M+H)⁺ und 13.6 mg (25% d. Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(SR)- oder -[(RS)-1-naphthalin-2-yl-äthoxy]-piperidin als amorpher farbloser Festkörper; MS: 350 (M+H)⁺.

Beispiel 74

- a) Zu einer Lösung von 10.0 g (46.8 mMol) 4-(4-Fluor-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin Hydrochlorid in 400 ml Äthanol wurden 13.8 g (100 mMol) Kaliumcarbonat gegeben und das Reaktionsgemisch anschließend auf Rückflußtemperatur erwärmt. Innerhalb einer Stunde wurde eine Lösung von 5.8 ml (49 mMol) Benzylbromid in 100 ml Äthanol zugetropft und danach noch 1 Stunde bei dieser Temperatur weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert, das Filtrat mit Wasser und Essigester extrahiert und die organische Phase schließlich über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen im Wasserstrahlvakuum wurde das erhaltene Rohprodukt an Kieselgel mit Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhielt 8.90 g (71% d. Th.) 1-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin; MS: 267 (M)⁺.
- b) 4.5 g (16.8 mMol) 1-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin wurden in 55 ml Wasser suspendiert, dann durch Zugabe von 70 ml konzentrierter Salzsäure teilweise gelöst, 1.36 g (45.3 mMol) Paraformaldehyd zugegeben und während 5 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit Natronlauge auf pH 5-6 gestellt und das Produkt zweimal mit 100 ml Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden einmal mit 100 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhielt 3.91 g (78% d. Th.) (RS)-[1-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-3-yl]-methanol; MS: 297 (M)⁺.
- c) Zu einer Lösung von 17.4 g (58.5 mMol) (RS)-[1-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-3-yl]-methanol in 580 ml absolutem Toluol wurden unter Argon bei Raumtemperatur unter Rühren 58 ml (203 mMol) Natrium dihydrido-bis-(2-methoxyäthoxy)aluminat (70% in

Toluol) getropft. Anschließend wurde 4 Stunden lang bei 80°C gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden bei Raumtemperatur 100 ml Wasser tropfenweise gegeben, danach extrahierend mit Wasser und Essigester aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Hexan und
5 Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhielt 3.90 g (44% d. Th.) (3RS,4SR)-[1-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-3-yl]-methanol; MS: 300 (M+H)⁺.

d) 6.86 g (22.9 mMol) (3RS,4SR)-[1-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-3-yl]-methanol wurden in 70 ml Methanol unter Zusatz von 1.5 g Pd-Kohle (10%) bei Raumtemperatur hydriert. Nach dem Abfiltrieren des
10 Katalysators wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Dabei erhielt man 4.79 g (100% d. Th.) (3RS,4SR)-[4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-3-yl]-methanol; MS: 210 (M+H)⁺.

e) Zu einer Lösung von 4.89 g (23.4 mMol) (3RS,4SR)-[4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-3-yl]-methanol in 60 ml Dioxan wurden 4.20 g (50 mMol) Natriumhydrogencarbonat und 20 ml Wasser gegeben, dann
15 portionsweise 6.10 g (28 mMol) Di-tert-butyldicarbonat eingetragen und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und das Produkt zweimal mit 200 ml Essigester
20 extrahiert; die organischen Phasen wurden einmal mit 300 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel
25 chromatographiert. Man erhielt 7.03 g (97% d. Th.) (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester; MS: 309 (M)⁺.

f) Zu einer Lösung von 2.34 ml (27.3 mMol) Oxalylchlorid in 250 ml Methylenchlorid wurden unter Argon bei -70 °C 3.28 ml (46.2 mMol) Dimethylsulfoxid getropft. Nach 30 Minuten wurden 6.50 g (21 mMol)
30 (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, gelöst in 75 ml Methylenchlorid, zugetropft und 2 Stunden bei -70 °C gerührt. Anschließend wurden 7.25 ml (52.5 mMol) Triäthylamin zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde während 3
Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt und anschließend mit
35 Wasser und Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und dem Eindampfen im Wasserstrahlvakuum

wurde das Rohprodukt durch Umkristallisation aus n-Hexan gereinigt. Dabei erhielt man 5.51 g (85% d. Th.) (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-formyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester; MS: 279 (M-CO)⁺.

5 g) 28.0 ml (54 mMol) Hexabutyldistannan wurden in 150 ml Tetrahydrofuran bei 0 °C unter Argon vorgelegt. Dazu wurden 31.3 ml (50 mMol) n-Butyllithium-Lösung (1.6 M in n-Hexan) getropft. Nach 30 Minuten wurde eine Lösung von 11.1 g (50 mMol) 2-Brommethyl-naphthalin in 50 ml Tetrahydrofuran zugetropft und danach bei
10 Raumtemperatur gerührt. Nach 2 Stunden wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel unter Verwendung von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhielt 16.8 g (78% d. Th.) Tributyl-naphthalin-2-ylmethyl-stannan; MS: 432 (M+H)⁺.

15 h) 16.8 g (38.9 mMol) Tributyl-naphthalin-2-ylmethyl-stannan wurden in 150 ml Tetrahydrofuran unter Argon gelöst. Danach wurden bei -78 °C 12.5 ml (20 mMol) n-Butyllithium-Lösung (1.6 M in n-Hexan) zugetropft. Nach 30 Minuten wurde eine Lösung von 4.80 g (15.6 mMol) (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-formyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 70 ml Tetrahydrofuran bei -78 °C zugetropft und das
20 Reaktionsgemisch 2 Stunden weitergerührt. Anschließend wurde während 3 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und noch weitere 18 Stunden gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wurde das Reaktionsgemisch zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert.
25 Man erhielt 5.50 g (78% d. Th.) eines Gemisches des (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(RS)- und -[(SR)-1-hydroxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters; MS: 450 (M+H)⁺.

30 i) 0.45 g (1 mMol) des Gemisches des (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(RS)- und -[(SR)-1-hydroxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters wurden in 10 ml Methanol gelöst. Zu der Lösung wurden 2.0 ml (2.8 mMol) HCl in Methanol gegeben und das Reaktionsgemisch während 1 Stunde bei 50 °C gerührt. Nach dem
35 Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wurde der Rückstand aus Methanol und Äther umkristallisiert. Man erhielt 0.16

g (42% d. Th.) eines Gemisches des (RS)- und (SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthanol Hydrochlorids (1:1) in Form farbloser Kristalle; MS: 350 (M+H)⁺.

Beispiel 75

- 5 a) 0.45 g (1 mMol) eines Gemisch des (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(RS)- und -[(SR)-1-hydroxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters wurden in 5 ml Dimethylformamid unter Argon gelöst, dann nacheinander mit 0.16 g (1.2 mMol) 4-Dimethylamino-pyridin und 0.14 ml (1.2 mMol) Benzoylchlorid versetzt
10 und während 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend extrahierend mit Eiswasser und Methylenchlorid aufgearbeitet. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 0.27 g (49% d. Th.) (3RS,4SR)-3-[(RS)-
15 oder -[(SR)-1-Benzoyloxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS: 554 (M+H)⁺, und 0.19 g (34% d. Th.) (3RS,4SR)-3-[(SR)- oder -[(RS)-1-Benzoyloxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS: 554 (M+H)⁺, erhalten.
- 20 b) 0.15 g (0.27 mMol) (3RS,4SR)-3-[(SR)- oder -[(RS)-1-Benzoyloxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurden in 10 ml Methanol unter Zusatz von 1.0 ml (1.4 mMol) HCl in Methanol während 1 Stunde bei 50 °C gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum und
25 anschließender Trocknung im Hochvakuum wurden 0.12 g (91% d. Th.) Benzoessäure (SR)- oder (RS)-1-[(3RS,4SR)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthylester Hydrochlorid (1:1) als farbloser Schaum erhalten; MS: 454 (M+H)⁺.

Beispiel 76

- 30 a) 0.25 g (0.45 mMol) (3RS,4SR)-3-[(RS)- oder -[(SR)-1-Benzoyloxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurden in Analogie zu Beispiel 75 (b) mit 1.2 ml (1.68 mMol) HCl in Methanol umgesetzt. Dabei wurden 0.21 g (95% d. Th.) Benzoessäure (RS)- oder (SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-3-

yl]-2-naphthalin-2-yl-äthylester Hydrochlorid (1:1) als farbloser Schaum erhalten; MS: 454 (M+H)⁺.

Beispiel 77

- 5 a) 0.45 g (1 mMol) eines Gemisches des (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-
[(RS)- und -[(SR)-1-hydroxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-
carbonsäure tert-butylesters wurden in Analogie zu Beispiel 75 (a) mit
0.09 ml (1.26 mMol) Acetylchlorid und 0.16 g (1.3 mMol) 4-
Dimethylamino-pyridin umgesetzt. Dabei wurden 0.38 g (77% d. Th.)
10 eines Gemisch des (3RS,4SR)-3[(RS)- und -[(SR)-1-Acetyloxy-2-
naphthalin-2-yl-äthyl]-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-
butylesters erhalten, welches direkt in die nächste Stufe eingesetzt
wurde.
- b) 0.15 g (0.31 mMol) des Gemisches des (3RS,4SR)-3[(RS)- und -[(SR)-1-
15 Acetyloxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-
carbonsäure tert-butylesters wurden in 10 ml Methylenchlorid mit 0.5
ml (6.5 mMol) Trifluoressigsäure versetzt und während 16 Stunden bei
Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdestillieren des
Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum und anschließender
20 Trocknung im Hochvakuum wurden 0.15 g (96% d. Th.) eines
Gemisches des Essigsäure (RS)- und (SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(4-Fluor-
phenyl)-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthylester Trifluoracetats (1:1)
als farbloser Schaum erhalten; MS: 392 (M+H)⁺.

Beispiel 78

- 25 a) 0.45 g (1 mMol) eines Gemisches des (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-
[(RS)- und -[(SR)-1-hydroxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-
carbonsäure tert-butylesters wurden in 10 ml Dimethylformamid unter
Argon gelöst und dazu 0.07 g (1.6 mMol) Natriumhydrid-Dispersion
(55% in Mineralöl) bei Raumtemperatur unter Rühren gegeben. Nach 1
Stunde wurden 0.14 ml (1.2 mMol) Benzylbromid zugetropft und das
30 Reaktionsgemisch während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Anschließend wurde extrahierend mit Eiswasser und Methylenchlorid
aufgearbeitet. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit
Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Man
erhielt 0.21 g (39% d. Th.) (3RS,4SR)-3-[(RS)- oder -[(SR)-1-Benzoyloxy-2-

naphthalin-2-yl-äthyl]-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS: 540 (M+H)⁺, und 0.17 g (31% d. Th.) (3RS,4SR)-3-[(SR)- oder -[(RS)-1-Benzyl-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS: 540 (M+H)⁺.

- 5 b) 0.12 g (0.22 mMol) (3RS,4SR)-3-[(RS)- oder -[(SR)-1-Benzyl-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurden in Analogie zu Beispiel 75 (b) mit 1.0 ml (1.40 mMol) HCl in Methanol umgesetzt. Dabei wurden 0.10 g (95% d. Th.) (3RS,4SR)-3-[(RS)- oder -[(SR)-1-Benzyl-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-4-(4-
10 fluor-phenyl)-piperidin Hydrochlorid (1:1) als farbloser Schaum erhalten; MS: 440 (M+H)⁺.

Beispiel 79

- a) 0.16 g (0.3 mMol) (3RS,4SR)-3-[(SR)- oder -[(RS)-1-Benzyl-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-
15 butylester wurden in Analogie zu Beispiel 75 (b) mit 1.0 ml (1.40 mMol) HCl in Methanol umgesetzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wurde der Rückstand aus Methanol und Diäthyläther umkristallisiert. Dabei wurden 0.085 g (60% d. Th.) (3RS,4SR)-3-[(SR)- oder -[(RS)-1-Benzyl-2-naphthalin-2-yl-
20 äthyl]-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin Hydrochlorid (1:1) als weißer Festkörper erhalten; MS: 440 (M+H)⁺.

Beispiel 80

- a) 0.45 g (1 mMol) eines Gemisches des (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(RS)- und -[(SR)-1-hydroxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-
25 carbonsäure tert-butylesters wurden in 10 ml Dimethylformamid unter Argon gelöst, dann 0.07 g (1.6 mMol) Natriumhydrid-Dispersion (55% in Mineralöl) unter Rühren bei Raumtemperatur zugesetzt. Nach 1 Stunde wurden 0.27 g (1.2 mMol) 2-(Brommethyl)-naphthalin zugegeben und das Reaktionsgemisch während 72 Stunden bei
30 Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Eiswasser und Essigester extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhielt 0.19 g

(32% d. Th.) (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(SR)- oder (RS)-2-naphthalin-2-yl-1-(naphthalin-2-ylmethoxy)-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, welcher direkt in die nächste Stufe eingesetzt wurde, und 0.09 g (15% d. Th.) (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-
5 3-[(RS)- oder (SR)-2-naphthalin-2-yl-1-(naphthalin-2-ylmethoxy)-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, welcher ebenfalls direkt in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

b) 0.19 g (0.32 mMol) (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(SR)- oder (RS)-2-naphthalin-2-yl-1-(naphthalin-2-ylmethoxy)-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurden in Analogie zu Beispiel 75 (b) mit
10 1.0 ml (1.40 mMol) HCl in Methanol umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert, dann das Produkt zweimal mit 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen
15 Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Dabei wurden 0.028 g (18% d. Th.)
20 (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(SR)- oder (RS)-2-naphthalin-2-yl-1-(naphthalin-2-ylmethoxy)-äthyl]-piperidin als amorpher, farbloser Festkörper erhalten; MS: 490 (M+H)⁺.

Beispiel 81

a) 0.09 g (0.15 mMol) (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(RS)- oder (SR)-2-naphthalin-2-yl-1-(naphthalin-2-ylmethoxy)-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurden in Analogie zu Beispiel 75 (b) mit
25 1.0 ml (1.40 mMol) HCl in Methanol umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde auf Eiwasser gegossen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert, dann das Produkt zweimal mit 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden über
30 Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Dabei wurden 0.036 g (49% d. Th.) (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(RS)- oder (SR)-2-naphthalin-2-yl-1-(naphthalin-2-ylmethoxy)-äthyl]-piperidin als amorpher, farbloser Festkörper
35 erhalten; MS: 490 (M+H)⁺.

Beispiel 82

- (a) Zu einer Suspension von 0.206 g (4.3 mMol) Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Weißöl) in 6 ml Tetrahydrofuran tropfte man eine Lösung von 1.08 g (4.3 mMol) (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-3-(4-Chlor-phenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-ol [J. Org. Chem. 35, 802, 1970)] in 5 ml Tetrahydrofuran und rührte 60 Minuten bei 50 °C. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 0.95 g (4.3 mMol) 2-Brommethylnaphthalin in 5 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach 2 Stunden bei 50 °C wurde die Reaktionslösung auf 60 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit 25 ml Essigsäureäthylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 95:5-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert und lieferte 1.04 g (62 % d.Th.) (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-3-(4-Chlor-phenyl)-8-methyl-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan als hellgelbes Öl, R_f: 0.43 (Kieselgel, Methylenchlorid;Methanol=95:5), MS: 392 (M)⁺.
- (b) Eine Lösung von 1.02 g (2.6 mMol) (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-3-(4-Chlor-phenyl)-8-methyl-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan in 40 ml Toluol wurde mit 150 mg Kaliumcarbonat versetzt und auf 100 °C erhitzt. Anschließend wurden 0.635 g (0.400 ml) (3 mMol) Chlorameisensäure 2,2,2-trichloräthylester dazugegeben und 12 Stunden bei 100 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in 70 ml Essigester aufgenommen und mit 30 ml Wasser und 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Trocknen über Magnesiumsulfat, filtrieren und eindampfen lieferte ein farbloses Öl, welches an Kieselgel unter Verwendung eines 3:2-Gemisches von Hexan und Essigester chromatographiert wurde. Man erhielt 1.14 g (79 % d.Th.) (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-3-(4-Chlor-phenyl)-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-2,2,2-trichlorethyl ester als farbloses Öl, R_f: 0.38 (Kieselgel, Hexan:Essigester=3:2).
- (c) Eine Suspension von 1.14 g (2.06 mMol) (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-3-(4-Chlor-phenyl)-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-2,2,2-trichloräthyl ester und 400 mg Zink in 10 ml

Essigsäure wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und viermal mit 40 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit 50 ml 1N Natronlauge gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, 5 filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 9:1-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 0.480 g (61 % d.Th.) (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-3-(4-Chlor-phenyl)-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan vom Schmp. 184-185° erhalten; MS: 10 379 (M+H)⁺.

Beispiel 83

In analoger Weise wie in Beispiel 82 (a) -(c) beschrieben, wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- 1) -Aus (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-3-(4-Chlor-phenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-ol und 4-Chlormethyl-biphenyl das (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-2-(Biphenyl-4-ylmethoxy)-3-(4-chlor-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan, MS: 236 (M-C₁₃H₁₁)⁺, welches mit Chlorwasserstoff in Äthanol in das Hydrochlorid vom Schmp. 175-177° (Zers.) überführt wurde;
- 20 2) - aus (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-3-(4-Chlor-phenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-ol und 3,4-Dichlor-1-chlormethylbenzol das (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-3-(4-Chlor-phenyl)-2-(3,4-dichlor-benzyloxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan, MS: 236 (M-C₇H₅Cl₂)⁺, welches mit Chlorwasserstoff in Äthanol in das Hydrochlorid vom Schmp. 211-213° überführt wurde;
- 25 3) - aus (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-3-(4-Chlor-phenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-ol und 1-Chlor-methyl-4-methoxy-benzol das (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-3-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-methoxy-benzyloxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan, MS: 358 (M+H)⁺, welches mit Methansulfonsäure in Dioxan/Wasser und anschließender Lyophilisation in das 30 entsprechende Methansulfonat überführt wurde, R_f: 0.26 (Kieselgel, Methylenchlorid:Methanol: Ammoniak=200:10:1);
- 4) - aus (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-3-(4-Chlor-phenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-ol und 3-Chlormethyl-benzo[b]thiophen (J. Am.Chem. Soc. 71, 2856 (1949) das (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-2-

(Benzo[b]thiophen-2-ylmethoxy)-3-(4-chlor-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan, MS: 236 ($M-C_8H_7S$)⁺, welches mit Chlorwasserstoff in Äthanol in das Hydrochlorid vom Schmp. 196-198°C (Zers.) überführt wurde;

- 5 5) - aus (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-3-(4-Chlor-phenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-ol und 4'-Brommethyl-biphenyl-2-carbonsäuremethylester [J. Med.Chem. 34, 2525 (1991) der (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-4'-[3-(4-Chlor-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yloxymethyl]-biphenyl-2-carbonsäuremethylester, MS: 236 ($M-C_{15}H_{13}O_2$)⁺, welcher mit
10 Chlorwasserstoff in Äthanol in das Hydrochlorid vom Schmp. 101-103°C (Zers.) überführt wurde;

- 6) - aus (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-3-(4-Chlor-phenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-ol und 6-Chlormethyl-1,1,4,4,-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin das (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-3-(4-Chlor-phenyl)-2-
15 (5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan, MS: 437 (M)⁺, welches mit Chlorwasserstoff in Äthanol in das Hydrochlorid vom Schmp. 87-90°C (Zers.) überführt wurde.

Beispiel 84

- 20 (a) In analoger Weise zu dem im Beispiel 12 (c) beschriebenen Verfahren, erfolgte die Abspaltung der N-Methyl-Gruppe durch Umsetzung von Chlorameisensäure 2,2,2-trichloräthylester mit (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-3-(4-Fluor-phenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-ol, das analog zu dem 4-Chlor-phenyl-Derivat [J. Org. Chem. 35, 802,
25 1970)] erhalten worden war. Dabei wurde der (1RS,2RS,3RS,5RS)-3-(4-Fluor-phenyl)-2-(2,2,2-trichlor-äthoxycarbonyloxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester als gelblicher Festkörper erhalten; MS: 587, 589, 591, 593 ($M+NH_4$)⁺.

- (b) Durch die Abspaltung des 2,2,2-Trichloräthylcarbamat und 2,2,2-Trichloräthylcarbonats wurde, in analoger Weise wie im Beispiel 12 (d) beschrieben, aus dem (1RS,2RS,3RS,5RS)-3-(4-Fluor-phenyl)-2-(2,2,2-trichlor-äthoxycarbonyloxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester das (1RS,2RS,3RS,5RS)-3-(4-Fluor-phenyl)-8-
- 30

aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-ol als farbloser Festkörper erhalten; MS: 221 (M)⁺.

5 (c) In Analogie zu dem im Beispiel 1 (f) beschriebenen Verfahren wurde durch Einführung der BOC-Gruppe aus dem (1RS,2RS,3RS,5RS)-3-(4-Fluor-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-ol der (1RS,2RS,3RS,5RS)-3-(4-Fluor-phenyl)-2-hydroxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum erhalten; MS: 265 (M-C₄H₈)⁺.

10 (d) Die Alkylierung des (1RS,2RS,3RS,5RS)-3-(4-Fluor-phenyl)-2-hydroxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylesters mit 1-Benzyl-oxy-3-chlormethyl-naphthalin (Beispiel 19), analog zu dem im Beispiel 1 (g) beschriebenen Verfahren, lieferte den (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(4-Benzyl-oxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-3-(4-fluor-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS: 568 (M+H)⁺.

15 (e) Die Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Äthanol, analog dem im Beispiel 22 (l) beschriebenen Verfahren, ergab das (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(4-Benzyl-oxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-3-(4-fluor-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan als beigefarbenen Festkörper; MS: 468 (M+H)⁺.

20 Beispiel 85

Eine Lösung von 0.330 g (0.71 mMol) (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-4'-[3-(4-Chlor-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yloxymethyl]-biphenyl-2-carbonsäuremethylester in 10 ml Äther wurde langsam zu einer Suspension von 33 mg Lithiumaluminiumhydrid in 5 ml Äther
25 getropft und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von wässrigem Äther und anschließend Wasser wurden die Phasen getrennt, die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 140:10:1-
30 Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 0.210 g (68% d.Th.) (1RS, 2RS, 3RS, 5SR)-[4'-[3-(4-Chlor-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yloxymethyl]-biphenyl-2-yl]-methanol als farbloser Schaum erhalten,

R_f: 0.18 (SiO₂, Methylenchlorid:Methanol:Ammoniak=140:10:1), MS: 434 (M+H)⁺.

Beispiel 86

5 Durch Abspaltung der BOC-Gruppe wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- 1) Aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-prop-2-ynyloxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(prop-2-ynyloxy)-phenyl]-piperidin Trifluoracetat als farbloser Festkörper; Smp.: 186° C (Zers.);
10
- 2) aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Salzsäure in Methanol das (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin als leicht gelbes Öl; MS : 374 (M+H)⁺;
- 15 3) aus dem Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Salzsäure in Methanol unter gleichzeitiger Abspaltung der Isopropylidengruppe das Gemisch des (RS)- und (SR)-3-[(3RS,4RS)-4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-propan-1,2-diols als gelblicher Festkörper; MS : 408 (M+H)⁺;
- 20 4) aus dem Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-hydroxy-3-phenoxy-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Trifluoressigsäure das Gemisch des (RS)- und (SR)-1-[4-[(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-3-phenoxy-propan-2-ol Trifluoracetats als weißer Festkörper; MS : 484 (M+H)⁺;
- 25 5) aus dem Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-benzyloxy-3-methoxy-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Trifluoressigsäure das Gemisch des (RS)- und (SR)-4-[(3RS,4RS)-4-(2-Benzyloxy-3-methoxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Trifluoracetats als weißer Festkörper; Smp.: 138-139 °C.
30

- 6) aus dem Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-hydroxy-3-phenylsulfanyl-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Trifluoressigsäure das Gemisch des (RS)- und (SR)-1-[(3RS,4RS)-4-[3-(Naphthalin-2-yloxy-methyl)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-3-phenylsulfanyl-propan-2-ol Trifluoracetats als weißer Festkörper; MS : 500 (M+H)⁺;
- 7) aus dem Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Methoxy-3-phenoxy-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Trifluoressigsäure das Gemisch des (3RS,4RS)-4-[4-[(RS) und [(SR)-2-Methoxy-3-phenoxy-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Trifluoracetats als weißer Festkörper; MS : 498 (M+H)⁺;
- 8) aus dem Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Benzoyloxy-3-methoxy-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Trifluoressigsäure das Gemisch des (RS)- und (SR)- Benzoessäure 1-Methoxymethyl-2-[4-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthylester Trifluoracetats als weißer Festkörper; MS : 526 (M+H)⁺;
- 9) aus dem Gemisch des (3RS,4RS)-4-[4-[(RS)- und [(SR)-(3-Benzoyloxy-2-methoxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters das Gemisch des (3RS,4RS)-4-[4-[(RS)- und -[(SR)-3-Benzoyloxy-2-methoxypropoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Trifluoracetats als weißer Festkörper; MS : 512 (M+H)⁺;
- 10) aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(pyridin-3-ylmethoxy)-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-3-(2-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthoxymethyl)-pyridin als farbloses Harz; MS : 469 (M+H)⁺;
- 11) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-[2-(Pyridin-3-ylmethoxy)-äthoxy]-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol unter gleichzeitiger Abspaltung der SEM-Gruppe das

(3RS,4RS)-3-(4-[4-[2-(Pyridin-3-ylmethoxy)-äthoxy]-phenyl]-piperidin-3-ylloxymethyl)-naphthalin-1-ol als farbloses Harz; MS : 485(M+H)⁺;

12) aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(pyridin-4-ylmethoxy)-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-(2-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthoxymethyl)-pyridin als farbloses Harz; MS : 469 (M+H)⁺;

13) aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(pyridin-2-ylmethoxy)-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-2-(2-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthoxymethyl)-pyridin als farbloses Harz; MS : 469 (M+H)⁺;

14) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Harz; MS : 482 (M+H)⁺;

15) aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(pyridin-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-2-(3-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-propoxymethyl)-pyridin als farbloser Festkörper; MS : 483 (M+H)⁺;

16) aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(pyridin-2-ylmethoxy)-propyl]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-2-[3-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenyl]-propoxymethyl]-pyridin als farbloser, amorpher Festkörper; MS : 467 (M+H)⁺;

17) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-[3-(Benzyl-methyl-amino)-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-Benzyl-methyl-(3-[4-[3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-propyl)-amin als farbloser Festkörper; MS : 495 (M+H)⁺;

- 18) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-[3-(Benzothiazol-2-ylsulfonyl)-propoxy]-phenyl]-3-(1-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-2-[3-[4-[3-(1-Methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-propylsulfonyl]-benzothiazol als farbloser Schaum; MS : 571 (M+H)⁺;
- 19) aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenylsulfanyl-propyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenylsulfanyl-propyl)-phenyl]-piperidin als weißer Festkörper; MS : 468 (M+H)⁺;
- 20) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-[3-(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-propyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-2-(3-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenyl]-propylsulfanyl)-benzothiazol als weißer Festkörper; MS : 525 (M+H)⁺;
- 21) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-[2-(Pyrimidin-2-ylsulfanyl)-äthyl]-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol unter gleichzeitiger Abspaltung der SEM-Gruppe das (3RS,4RS)-3-[4-[4-[2-(Pyrimidin-2-ylsulfanyl)-äthyl]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-1-ol als farbloser Schaum; MS : 472 (M+H)⁺;
- 22) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-[2-(Pyridin-2-ylsulfanyl)-äthyl]-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol unter gleichzeitiger Abspaltung der SEM-Gruppe das (3RS,4RS)-3-(4-[4-[2-(Pyridin-2-ylsulfanyl)-äthyl]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-naphthalin-1-ol; MS : 471 (M+H)⁺;
- 23) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-[2-(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-äthyl]-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol unter gleichzeitiger Abspaltung der SEM-Gruppe das (3RS,4RS)-3-[4-[4-[2-(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-äthyl]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-1-ol als farbloser Festkörper; MS : 527 (M+H)⁺;

- 24) aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(pyridin-3-ylmethoxymethyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-3-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-benzyloxymethyl]-pyridin als farbloser Schaum; MS : 438 (M)⁺;
- 25) aus dem Gemisch des (3RS,4RS)-4-(4-[2-[(RS)-2- und (SR)-2-(4-Fluor-phenyl)-3-methyl-butyryloxy]-äthoxy]-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Zinkbromid in Methylenchlorid das Gemisch des (RS)- und (SR)-2-(4-Fluor-phenyl)-3-methyl-buttersäure (3RS,4RS)-2-[4-(3-Naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl)-phenoxy]-äthylester Hydrobromids als weißer Festkörper; MS : 556 (M+H)⁺;
- 26) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-[2-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-carbonyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Zinkbromid in Methylenchlorid das 1-Methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäure (3RS,4RS)-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthylester Hydrobromid als beiger Festkörper; MS : 485 (M+H)⁺;
- 27) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol der (3RS,4RS)-Benzoessäure 3-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenyl]-propylester als gelber Sirup; MS : 480 (M+H)⁺;
- 28) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-[3-(3-Methoxy-benzoyloxy)-propyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol der (3RS,4RS)-3-Methoxy-benzoessäure 3-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenyl]-propylester als gelber Festkörper; MS : 510 (M+H)⁺;
- 29) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Methoxy-benzoyloxymethyl)-phenyl]-3-[1-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol unter gleichzeitiger Abspaltung der SEM-Gruppe der 3-Methoxy-benzoessäure (3RS,4RS)-4-[3-(1-Hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-benzyylester als farbloser Schaum; MS : 498 (M+H)⁺;

- 30) aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Äthoxycarbonylmethoxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure das (3RS,4RS)-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-essigsäureäthylester Trifluoracetat als weißer Festkörper; MS : 420 (M+H)⁺;
- 31) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(Benzylcarbamoyl-methoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure das (3RS,4RS)-N-Benzyl-2-[4-[3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-acetamid Trifluoracetat als weißer Festkörper; Smp.: 185 °C;
- 32) aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(pyridin-2-ylcarbamoyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure das Pyridin-2-yl-carbaminsäure (3RS,4RS)-4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-3-phenylester Trifluoracetat als weißer Festkörper; Smp.: 158 °C
- 33) aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Carboxymethoxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 86 (ee)] mit Trifluoressigsäure das (3RS,4RS)-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-essigsäure Trifluoracetat als weißer Festkörper; Smp.: 183-184 °C;
- 34) aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-oxo-3-phenoxypropoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure das (3RS,4RS)-1-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-3-phenoxy-propan-2-on Trifluoracetat als weißer Festkörper; Smp.: 145-146 °C;
- 35) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(2-Äthoxycarbonyl-äthyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 24 (s)] mit Zinkbromid in Methylenchlorid der (3RS,4RS)-3-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenyl]-propionsäureäthylester als gelblicher Sirup; MS : 418 (M+H)⁺;
- 36) aus dem Gemisch des (3RS,4RS)-4-[4-[(RS)-2- und [(SR)-2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Chlorwasserstoff in Methanol das Gemisch des (RS)- und (SR)-2-[4-[(3RS,4RS)-3-Naphthalin-2-ylmethoxy-

piperidin-4-yl]-phenyl]-1-phenyl-äthanol Hydrochlorids; MS : 438 (M+H)⁺;

37) aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(2-[(pyridin-2-carbonyl)-amino]-methyl)-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das Pyridin-2-carbonsäure (3RS,4RS)-2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-3-yloxymethyl]-benzylamid Dihydrochlorid als weißer Festkörper; MS : 420 (M+H)⁺;

38) aus dem (3RS,4RS)-3-(3-Benzoyl-benzyloxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-[3-[4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-3-yloxymethyl]-phenyl]-phenyl-methanon Hydrochlorid als weißer, amorpher Festkörper; MS : 390 (M+H)⁺;

39) aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(5-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-äthyl]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(5-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-äthyl]-phenyl]-piperidin als weißer Festkörper; MS : 490 (M+H)⁺;

40) aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(3-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-äthyl]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(3-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-äthyl]-phenyl]-piperidin als weißer Festkörper; MS : 490 (M+H)⁺;

41) aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin Trifluoracetat als weißer Festkörper; Smp.: 195-196 °C;

42) aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-pyridin-3-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure das (3RS,4RS)-3-(5-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyridin Trifluoracetat als weißer Festkörper; MS : 493 (M+H)⁺;

- 43) aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-isoxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-isoxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin Trifluoracetat als
5 weißer Festkörper; MS : 491 (M+H)⁺;
- 44) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl oxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-methoxy-benzyl oxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl oxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-methoxy-benzyl oxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses
10 Öl; MS : 462 (M+H)⁺;
- 45) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl oxy-propoxy)-phenyl]-3-[3-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzyl oxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol unter gleichzeitiger Abspaltung der SEM-Gruppe das (3RS,4RS)-3-[4-[4-(3-Benzyl oxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-phenol als farbloses Öl; MS :
15 448 (M+H)⁺;
- 46) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl oxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-chlor-4-methoxy-benzyl oxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl oxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-chlor-4-methoxy-benzyl oxy)-piperidin
20 Hydrobromid als farbloses Öl; MS : 497 (M+H)⁺;
- 47) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl oxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,4-dichlor-benzyl oxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl oxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,4-dichlor-benzyl oxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses
25 Öl; MS : 500 (M)⁺;
- 48) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,5-dichlor-benzyl oxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,5-dichlor-benzyl oxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses
30 Öl; MS : 500 (M)⁺;
- 49) aus dem (3RS,4RS)-3-Benzyl oxy-4-[4-(3-benzyl oxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-Benzyl oxy-4-[4-(3-benzyl oxy-propoxy)-

phenyl]-piperidin Hydrobromid als farbloser Festkörper; MS : 432 (M+H)⁺;

50) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,5-dimethyl-benzyl-oxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,5-dimethyl-benzyl-oxy)-piperidin Hydrobromid als farblo- ses Öl; MS : 460 (M+H)⁺;

51) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-äthyl-benzyl-oxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-äthyl-benzyl-oxy)-piperidin als farblo- ses Öl; MS : 460 (M+H)⁺;

52) aus dem Gemisch des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(3- und 4-vinyl-benzyl-oxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Zinkbromid in Methylenchlorid das Gemisch des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(3 und 4-vinyl-benzyl-oxy)-piperidin Hydrobromids als farb- loser Festkörper; MS : 458 (M+H)⁺;

53) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethoxy)-piperidin als farblo- ses Harz; MS : 490 (M+H)⁺;

54) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farblo- ses Harz; MS : 486 (M+H)⁺;

55) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol unter gleichzeitiger Abspaltung der SEM-Gruppe das (3RS,4RS)-3-[4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-1-ol als farblo- ses Harz; MS : 498 (M+H)⁺;

- 56) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(4-Benzoyloxy-butoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(4-Benzoyloxy-butoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 496 (M+H)⁺;
- 57) aus dem (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-Chloro-benzoyloxymethyl)-phenyl]-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperazin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol der (3SR,4RS,5RS)-2-Chlor-benzoesäure 4-[3-Methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-benzylester als farbloser Schaum; MS : 530 (M+H)⁺;
- 58) aus dem (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol der (3SR,4RS,5RS)-4-[3-Methoxymethyl-5-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-4-yl]-benzoesäuremethylester als farbloser Festkörper; MS : 420 (M+H)⁺;
- 59) aus dem (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Benzoyloxymethyl-phenyl)-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Benzoyloxymethyl-phenyl)-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Schaum; MS : 482 (M+H)⁺;
- 60) aus dem (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-[4-(2-Benzoyloxy-propoxymethyl)-phenyl]-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-3-[4-(3-phenoxy-propoxymethyl)phenyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan als farbloses Öl; MS: 508 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

- (a) In analoger Weise wie im Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit Propargylbromid in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Aceton der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-prop-2-ynyloxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin, in

Analogie zu Beispiel 1 (g), den (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-prop-2-ynyloxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelben Festkörper ergab; MS : 472 (M+H)⁺.

5 (b) In analoger Weise wie im Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit Allylbromid in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Aceton der (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin, in Analogie zu
10 Beispiel 1 (g), den (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Harz ergab; MS : 474 (M+H)⁺.

(c) In analoger Weise wie im Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit Methanesulfonsäure
15 (RS)-2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethylester in Gegenwart von Natriumhydrid das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters erhalten, dessen Alkylierung mit 2-
20 Brommethylnaphthalin, in Analogie zu Beispiel 1 (g), das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als weißen Festkörper ergab; MS : 547 (M)⁺.

25 (d) In analoger Weise wie im Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit (RS)-2,3-Epoxypropyl p-toluolsulfonat in Gegenwart von Natriumhydrid das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-Hydroxy-4-[(RS)-4-oxiranylmethoxy-phenyl]-
30 piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters erhalten, dessen Alkylierung mit 2-Brommethylnaphthalin, in Analogie zu Beispiel 1 (g), das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[(RS)-4-oxiranylmethoxy-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters ergab. Die anschließende Epoxidöffnung mit
35 Kaliumphenolat, in Analogie zu Beispiel 71 (a), lieferte das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Hydroxy-3-phenoxy-propoxy]-

phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als weißen Festkörper; MS : 584 (M+H)⁺.

5 (e) Die Epoxidöffnung des Gemisches des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[(RS)-4-oxiranylmethoxy-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (d)] mit Natriummethylat in N,N-Dimethylformamid lieferte das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Hydroxy-3-methoxy-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters, dessen Alkylierung mit Benzylbromid, analog zu Beispiel 1 (g), das
10 Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Benzoyloxy-3-methoxy-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Harz ergab; MS : 612 (M+H)⁺.

15 (f) Die Epoxidöffnung des Gemisches des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[(RS)-4-oxiranylmethoxy-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (d)] mit Natriumthio-phenolat, in Analogie zu Beispiel 71 (a), ergab das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Hydroxy-3-phenylsulfanyl-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als weißen Festkörper; MS : 600 (M+H)⁺.

20 (g) Die Alkylierung des Gemisches des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Hydroxy-3-phenoxy-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (d)] mit Methyljodid, in Analogie zum Beispiel 1 (g), lieferte das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Methoxy-3-phenoxy-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Harz; MS : 598 (M+H)⁺.
25

30 (h) In Analogie zu Beispiel 22 (k) wurde durch Benzoylierung des Gemisches des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Hydroxy-3-methoxy-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (e)] das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Benzoyloxy-3-methoxy-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Harz erhalten; MS : 626 (M+H)⁺.

- (i) Die Epoxidöffnung des Gemisches des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[(RS)-4-oxiranylmethoxy-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (d)] mit Natriumbenzylat in N,N-Dimethylformamid ergab das Gemisch des (3RS,4RS)- und
5 (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-3-Benzoyloxy-2-hydroxy-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters, dessen Alkylierung mit Methyljodid, analog zu Beispiel 1 (g), das Gemisch des (3RS,4RS)-und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-3-Benzoyloxy-2-methoxypropoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-
10 carbonsäure tert-butylesters als farbloses Harz lieferte; MS : 612 (M+H)⁺.
- (j) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters
15 [Beispiel 53 (c)] mit 3-Chlormethyl-pyridin der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(pyridin-3-ylmethoxy)-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten; MS : 569 (M+H)⁺.
- (k) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-
20 carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 55 (b)] mit 3-Chlormethyl-pyridin der (3RS,4RS)-4-[4-[2-(Pyridin-3-ylmethoxy)-äthoxy]-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten.
- (l) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters
25 [Beispiel 53 (c)] mit 4-Chlormethyl-pyridin der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(pyridin-4-ylmethoxy)-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten.
30
- (m) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters
[Beispiel 53 (c)] mit 2-Chlormethyl-pyridin der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-

2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(pyridin-2-ylmethoxy)-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten.

5 (n) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit Benzyl 3-brompropyl-äther in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Butan-2-on der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen Alkylierung mit 2-Brommethyl-naphthalin, analog Beispiel 1 (g), den (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure
10 tert-butylester als farbloses Öl ergab; MS : 582 (M+H)⁺.

o) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters
15 [Beispiel 57 (c)] mit 2-Chlormethyl-pyridin der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(pyridin-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Harz erhalten; MS : 583 (M+H)⁺.

(p) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch
20 Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 24 (t)] mit 2-Chlormethyl-pyridin der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(pyridin-2-ylmethoxy)-propyl]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser, amorpher Festkörper
25 erhalten, der ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde.

(q) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Methylamino-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters
30 [Beispiel 57 (e)] mit Benzylbromid der (3RS,4RS)-4-[4-[3-(Benzyl-methyl-amino)-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 595 (M+H)⁺.

(r) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des Gemisches des (3RS,4RS)-und (3SR,4SR)-3-Hydroxy-4-[4-[3-[(RS)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 57 (a)] mit 1-Methoxy-2-brommethyl-naphthalin [Beispiel 7 (f)] das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-(1-Methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-[(RS)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters erhalten. Die Abspaltung der THP-Gruppe mittels Pyridinium-(toluol-4-sulfonat) in Äthanol, analog Beispiel 53 (c) ergab den (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propoxy)-phenyl]-3-(1-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, dessen Umsetzung mit Bis-(benzothiazol-2-yl)-disulfid, analog Beispiel 33 (a), den (3RS,4RS)-4-[4-[3-(Benzothiazol-2-ylsulfonyl)-propoxy]-phenyl]-3-(1-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblose Flüssigkeit ergab; MS : 671 (M+H)⁺.

(s) In analoger Weise wie in Beispiel 33 (a) beschrieben, wurde durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 24 (t)] mit Diphenyldisulfid der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenylsulfanyl-propyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser, amorpher Festkörper erhalten; MS : 568 (M+H)⁺.

(t) In analoger Weise wie in Beispiel 33 (a) beschrieben, wurde durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 24 (t)] mit Bis-(benzothiazol-2-yl)-disulfid der (3RS,4RS)-4-[4-[3-(Benzothiazol-2-ylsulfonyl)-propyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, der ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde.

(u) (α) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(2-trityloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 29 (t)] mit 3-Chlormethyl-1-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin [Beispiel 5 (c)] der (3RS,4RS)-3-[4-(2-Trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-

naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-(2-trityloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten.

(β) Die selektive Abspaltung der Trityl-Gruppe erfolgte analog zu dem von E.Krainer et al. in Tetrahedron Letters 1993, 1713-1716 publizierten Verfahren, indem eine Lösung von 780 mg (0.92 mM) (3RS,4RS)-3-[4-(2-Trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-(2-trityloxy-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 15 ml Methylenchlorid mit einer Lösung von 436 mg (3.68 mMol) Trifluoressigsäure und 803 mg (3.68 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid in 2 ml Methylenchlorid versetzt wurde. Nach 30 Sekunden wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt und mit 4 ml Triäthylamin versetzt. Nach 5 Minuten wurden 10 ml Methanol zugegeben und das Gemisch 10 Minuten lang gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und die wäßrige Phase danach mit 10 ml Methylenchlorid nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mittels eines 4:1-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 553 mg (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten.

(γ) In analoger Weise wie in Beispiel 34 beschrieben, wurde aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester über das entsprechende Mesylat durch Umsetzung mit 2-Mercaptopyrimidin der (3RS,4RS)-4-[4-[2-(Pyrimidin-2-ylsulfanyl)-äthyl]-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde.

(v) In analoger Weise wie in Beispiel 33 (a) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Umsetzung mit 2,2'-Dithiopyridin der (3RS,4RS)-4-[4-[2-(Pyridin-2-ylsulfanyl)-äthyl]-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-

äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde.

5 (w) In analoger Weise wie in Beispiel 33 (a) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Umsetzung mit Bis-(benzothiazol-2-yl)-disulfid der (3RS,4RS)-4-[4-[2-(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-äthyl]-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-
10 carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum erhalten; MS : 757 (M+H)⁺.

(x) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 22 (j)] mit
15 3-Chlormethyl-pyridin der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(pyridin-3-ylmethoxymethyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 539 (M+H)⁺.

(y) In analoger Weise wie in Beispiel 9 (c) beschrieben, wurde durch Veresterung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-
20 (naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 53 (c)] mit (RS)-2-(4-Fluor-phenyl)-3-methyl-buttersäure (DE 2365555) in Gegenwart von EDC das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-(4-2-[(RS)-2-(4-Fluor-phenyl)-3-methyl-butyryloxy]-äthoxy]-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-
25 butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 656 (M+H)⁺.

(z) In analoger Weise wie in Beispiel 9 (c) beschrieben, wurde durch Veresterung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-
(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 53 (c)] mit 1-Methyl-pyrrol-2-carbonsäure in Gegenwart von
30 EDC der (3RS,4RS)-4-[4-[2-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-carbonyloxy)-äthoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 585 (M+H)⁺.

(aa) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (k) beschrieben, wurde durch Acylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propyl)-phenyl]-3-

(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 24 (t)] mit Benzoylchlorid der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als fast farbloser Festkörper erhalten; MS : 580 (M+H)⁺.

5 (bb) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (k) beschrieben, wurde durch Acylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 24 (t)] mit 3-Methoxy-benzoylchlorid der (3RS,4RS)-4-[4-[3-(3-Methoxy-benzoyloxy)-propyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-
10 piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser, amorpher Festkörper erhalten; MS : 610 (M+H)⁺.

(cc) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-trityloxymethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 22 (h)] mit 2-
15 Chlormethyl-1-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin [Beispiel 6 (c)] der (3RS,4RS)-3-[1-(2-Trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]4-(4-trityloxymethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten. Die selektive Abspaltung der Trityl-Gruppe, analog Beispiel 86 (u) (β) ergab den (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-[1-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-
20 naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, dessen Acylierung mit 3-Methoxy-benzoylchlorid, analog Beispiel 22 (k) den (3RS,4RS)-4-[4-(3-Methoxy-benzoyloxymethyl)-phenyl]-3-[1-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-
25 carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl ergab, MS : 745 (M+NH₄)⁺.

(dd) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 61 (c)] mit Bromessigsäureäthylester der (3RS,4RS)-4-(4-Äthoxycarbonylmethoxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-
30 butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 520 (M+H)⁺.

(ee) Die Verseifung des (3RS,4RS)-4-(4-Äthoxycarbonylmethoxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (dd)] mittels 1 N Natronlauge in Methanol lieferte den
35 (3RS,4RS)-4-(4-Carboxymethoxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-

piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, dessen Kondensation mit Benzylamin in Gegenwart von HBTU, analog Beispiel 36 (b), den (3RS,4RS)-4-[4-(Benzylcarbamoyl-methoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelblichen Festkörper ergab; MS : 598 (M+NH₄)⁺.

(ff) In analoger Weise wie in Beispiel 24 (m) beschrieben, wurde durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit 2-Pyridylisocyanat der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(pyridin-2-ylcarbamoyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als weißer Festkörper erhalten; MS : 554 (M+H)⁺.

(gg) In analoger Weise wie in Beispiel 68 (b) beschrieben, wurde durch Swern-Oxidation des Gemisches des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Hydroxy-3-phenoxy-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-oxo-3-phenoxypropoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als weißer Festkörper erhalten; MS : 582 (M+H)⁺.

(hh) (α) Zu einer Lösung von 0.270 g (0.58 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 29 (h)] in 10 ml Methylenchlorid wurde unter Argon und unter Rühren bei Raumtemperatur eine Lösung von 5mg (0.04 mMol) Kaliumbromid und 20 mg (0.24mMol) Natriumhydrogencarbonat in 10 ml Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und mit 2 mg (0.01mMol) 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxyl (TEMPO) versetzt. Dann wurde unter kontinuierlichem Rühren 1 ml (0.658mMol) Javellauge in das Reaktionsgemisch eingespritzt. Nach der Zugabe wird das Reaktionsgemisch bei 0 °C ca. 30 Minuten lang nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml eines 1:1- Gemisches von Methylenchlorid und Wasser dazugegeben und das Reaktionsgemisch mit 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die wäßrige Phase wurde mit 10 ml Methylenchlorid nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter

vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einem 2:1-Gemisch von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 200 mg (75 % d.Th.) (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-oxo-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als Schaum erhalten erhalten;
5 MS : 460 (M+H)⁺.

(β) In analoger Weise wie in Beispiel 40 (a) beschrieben, wurde durch eine Grignard-Reaktion des (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-oxo-äthyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit
10 Phenylmagnesiumchlorid das Gemisch des (3RS,4RS)-4-[4-[(RS)-2- und [(SR)-2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Öl erhalten.

(ii) In analoger Weise wie in Beispiel 9 (a) - (c) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 3 (b)] mit 2-Brommethylbenzonitril, der (3RS,4RS)-3-(2-Cyano-benzyloxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen
15 Reduktion mittels Boran-Dimethylsulfid-Komplex den (3RS,4RS)-3-(2-Aminomethyl-benzyloxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester ergab. Die darauffolgende Acylierung mit Pyridin-2-carbonsäure in Gegenwart von EDC lieferte den (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(2-[(pyridin-2-carbonyl)-amino]-methyl)-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als weißen Festkörper.
20

(jj) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 3 (b)] mit (3-Brommethyl-phenyl)-phenyl-methanon [J.Med.Chem. 1984, 27 (12), 1682-1690] der (3RS,4RS)-3-(3-Benzoyl-benzyloxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbliche Flüssigkeit erhalten; MS : 490 (M+H)⁺.
25

(kk) (α) Eine Lösung von 470 mg (1.0 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Cyano-äthyl)-phenyl]-3-naphthalin-2-ylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 35 (b)] und 348 mg (5.0 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid in 6 ml einer 1M Natriummethylatlösung in Methanol wurde 5 Stunden lang bei 65 °C gerührt. Das Gemisch wurde zur
30 Aufarbeitung zwischen 40 ml Essigester und 40 ml Wasser verteilt,
35

danach die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit je 40 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Das Rohprodukt
5 (550 mg) wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 20:1:0.1-Gemisch von Methylenchlorid, Methanol und 28%iger Ammoniaklösung gereinigt. Es wurden 501 mg (99% d.Th.) (3RS,4RS)-4-[4-[2-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-äthyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbes Öl
10 erhalten, der direkt in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

(β) In analoger Weise wie in Beispiel 38 beschrieben, wurde durch Kondensation des (3RS,4RS)-4-[4-[2-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-äthyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Benzoesäure in Gegenwart von EDC und anschließende
15 Cyclisierung der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(5-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-äthyl]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten; MS : 590 (M+H)⁺.

(ll) Durch alkalische Verseifung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Äthoxycarbonyl-äthyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 24 (s)] mittels wäßriger Natronlauge in
20 Tetrahydrofuran wurde der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Carboxy-äthyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen Kondensation mit N-Hydroxy-benzamidin in Gegenwart von EDC, in analoger Weise wie in Beispiel 38 beschrieben,
25 den entsprechenden N-Hydroxy-benzamidinester ergab und dessen Cyclisierung den (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(3-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-äthyl]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelblichen, amorphen Festkörper lieferte; MS : 590 (M+H)⁺.

30 (mm) Die Verseifung des (3RS,4RS)-4-(4-Äthoxycarbonylmethoxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (dd)] mittels 1 N Natronlauge in Methanol lieferte den (3RS,4RS)-4-(4-Carboxymethoxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, dessen
35 Kondensation mit N-Hydroxy-benzamidin in Gegenwart von HBTU, in analoger Weise wie in Beispiel 38 beschrieben, den entsprechenden N-

Hydroxy-benzamidinester ergab und dessen Cyclisierung den (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl ergab; MS : 592 (M+H)⁺.

5 (nn) In analoger Weise wie in Beispiel 38 beschrieben, wurde durch Kondensation des (3RS,4RS)-4-(4-Carboxymethoxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 86 (mm)] mit 3-Pyridinamidoxim in Gegenwart von HBTU und anschließende Cyclisierung der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-
10 4-[4-(3-pyridin-3-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelblicher Festkörper erhalten; MS : 593 (M+H)⁺.

(oo) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 61 (c)] mit
15 dem Mesylat des 5-Hydroxymethyl-3-phenyl-4,5-dihydro-isoxazols, das nach allgemein bekanntem Verfahren hergestellt worden war, der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-isoxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser
20 Festkörper erhalten; MS : 591 (M+H)⁺.

Die folgenden BOC - Derivate wurden erhalten, indem, in analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 86 (n)] wie folgt alkyliert wurde:

25 (pp) mit 3-Methoxybenzylchlorid zum (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-methoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, der als farbloses Öl erhalten wurde; MS : 579 (M+NH₄)⁺.

(qq) mit 1-Chlormethyl-3-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzol zum (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[3-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure
30 tert-butylester, der als farbloses Öl erhalten wurde; MS : 695 (M+NH₄)⁺.

Das als Alkylierungsreagenz verwendete 1-Chlormethyl-3-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzol wurde hergestellt, indem, in Analogie zu Beispiel 5 (a) - (d), 3-Hydroxybenzoesäuremethylester durch

Einführung der SEM-Gruppe zu 3-(2-Trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzoesäuremethylester umgesetzt wurde. Die anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ergab das [3-(2-Trimethylsilanyläthoxy-methoxy)-phenyl]-methanol und dessen Chlorierung 1-Chlormethyl-3-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzol als farbloses Öl; MS : 272 (M)⁺.

(rr) mit 3-Chlor-4-methoxy-benzylchlorid zum (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-chlor-4-methoxy-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, der ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde;

(ss) mit 3,4-Dichlor-benzylchlorid zum (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,4-dichlor-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, der ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde;

(tt) mit 2,5-Dichlor-benzylchlorid zum (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,5-dichlor-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, der ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde;

(uu) mit Benzylchlorid zum (3RS,4RS)-3-Benzylloxy-4-[4-(3-benzylloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, der ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde;

(vv) mit 2,5-Dimethyl-benzylchlorid zum (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,5-dimethyl-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, der ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde;

(ww) mit 4-Äthyl-benzylchlorid zum (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-äthyl-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, der ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde;

(xx) mit dem Gemisch des 3- und 4-Vinyl-benzylchlorids zum Gemisch des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3 und 4-vinyl-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters, der ohne weitere

Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde;

(yy) mit 6-Chlormethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin zum (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, der als farbloses Harz erhalten wurde; MS : 607 (M+NH₄)⁺;

(zz) mit 6-Chlormethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin zum (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, der als farbloses Harz erhalten wurde; MS : 603 (M+NH₄)⁺;

(aaa) mit 3-Chlormethyl-1-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin [Beispiel 5 (c)] zum (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, der als farbloses Harz erhalten wurde; MS : 745 (M+NH₄)⁺.

(bbb) In analoger Weise wie im Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit 2-(4-Chlor-butoxy)-tetrahydro-2H-pyran das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-Hydroxy-4-[4-[4-[(RS)-tetrahydropyran-2-yloxy]-butoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters erhalten, dessen Alkylierung mit 2-Brommethyl-naphthalin, analog Beispiel 1 (g), das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[4-[(RS)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-butoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters ergab. Die Abspaltung der THP-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol, analog Beispiel 53 (c) lieferte den (3RS,4RS)-4-[4-(4-Hydroxy-butoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, dessen Alkylierung mit Benzylbromid, analog zu Beispiel 1 (g), den (3RS,4RS)-4-[4-(4-Benzyl-oxy-butoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl ergab; MS : 613 (M+NH₄)⁺.

(ccc) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (d) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Brom-phenyl)-5-methoxymethyl-3-naphthalin-2-yl-methoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 68 (I)]

durch eine Palladium-katalysierte Carbonylierung mit Kohlenmonoxid in Methanol der (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen Reduktion mit Lithiumborhydrid, analog zu Beispiel 22 (e) den (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-yl-methoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester lieferte. Die darauffolgende Acylierung mit 2-Chlorbenzoylchlorid, analog Beispiel 22 (k), ergab den (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-Chlor-benzoyloxymethyl)-phenyl]-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperazin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Schaum; MS : 630 (M+H)⁺.

(ddd) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-yl-methoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Benzylbromid der (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Benzyloxymethyl-phenyl)-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 582 (M+H)⁺.

(eee) In analoger Weise wie in Beispiel 12 (c) - (d) beschrieben, erfolgte die Abspaltung der N-Methyl-Gruppe des (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-Brom-phenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-ols, das analog zum 4-Chlorphenyl-Derivat [J.Org.Chem. 35, 802 (1970)] erhalten worden war, indem zunächst durch Umsetzung mit Chlorameisensäure 2,2,2-trichloräthylester der (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-Brom-phenyl)-2-(2,2,2-trichlor-äthoxycarbonyloxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure 2,2,2-trichlor-äthylester synthetisiert wurde und anschließend durch Reaktion mit Zink in Eisessig der (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-Brom-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-ol erhalten wurde. Die darauffolgende Einführung der BOC-Gruppe, analog Beispiel 1 (f), ergab den (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-Brom-phenyl)-2-hydroxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester, dessen Palladium-katalysierte Carbonylierung mittels Kohlenmonoxid in Methanol, analog Beispiel 22 (d), den (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-Hydroxy-3-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester lieferte. Die anschließende Reduktion mit Lithiumborhydrid, analog Beispiel 22 (e), führte zu dem (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-

Hydroxymethyl-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester, dessen Umsetzung mit Tritylchlorid, analog Beispiel 22 (h), den (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-Hydroxy-3-(4-trityloxymethyl)-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester ergab. Die weitere
5 Reaktion mit 2-Brommethyl-naphthalin, analog Beispiel 1 (g), führte zum (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-3-(4-trityloxymethyl-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester. In analoger Weise wie in Beispiel 86 (u) (β) beschrieben, wurde durch Abspaltung der Trityl-Gruppe mittels eines Gemisches
10 von Trifluoressigsäure und Trifluoressigsäureanhydrid der (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen Alkylierung mit Benzyl 3-brompropyläther, analog Beispiel 44 (e), den (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-[4-(2-Benzoyloxy-
15 propoxymethyl)-phenyl]-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl ergab.

Beispiel 87

In analoger Weise wie in Beispiel 73 (d) beschrieben, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels wasserfreiem Zinkbromid die
20 folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-carbonyloxy)-4-[4-(2-phenoxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester Naphthalin-2-carbonsäure (3RS,4RS)-4-[4-(2-phenoxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-3-yl-ester als farbloser Festkörper; MS: 468 (M+H)⁺;
- 25 2) - aus dem Gemisch des (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(RS)- und (SR)-2-hydroxy-1-naphthalin-2-yl-äthoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters ein Gemisch des (RS)- und (SR)-2-[(3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-3-yloxy]-2-naphthalin-2-yl-äthanols als farbloser amorpher Festkörper; MS: 366 (M+H)⁺.

30 Die als Ausgangssubstanzen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

(a) Zu einer Lösung von 5.50 g (13.3 mMol) (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(2-phenoxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester (Beispiel 47.6) in 50 ml Methylenchlorid wurden 250 mg 4-Dimethyl-

amino-pyridin und 2.5 ml Triäthylamin gegeben und anschliessend unter Eiskühlung 2.77 g (14.5 mMol) 2-Naphthoylchlorid fest hinzugefügt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch während 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktionslösung zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt, die vereinigten Methylenchloridphasen über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und der so erhaltene Rückstand an Kieselgel mit Methylenchlorid/Aether (95:5) chromatographiert. Dabei resultierten 7.3 g (97% d. Th.) (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-carbonyloxy)-4-[4-(2-phenoxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 568 (M+H)⁺.

(b) Unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss wurden 255 mg (0.57 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(1-naphthalin-2-yl-vinyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 73 (b)] in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei 0° C mit 50 mg Triäthylamin gefolgt von 0.11 ml (ca. 1.1 mMol) Borandimethylsulfidkomplex versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurden erneut unter Eiskühlung 1.5 ml 50 %ige KOH-Lösung in Wasser gefolgt von 1.5 ml 30 %iger Wasserstoffperoxid-Lösung in Wasser zugesetzt und das Reaktionsgemisch während 1.5 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Nun wurde die Reaktionslösung zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt, die vereinigten Methylenchloridphasen über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und der so erhaltene Rückstand an Kieselgel mit Hexan/Essigester (1:1) chromatographiert. Dabei resultierten 30 mg (11% d. Th.) eines Gemisches des (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(RS)- und (SR)-2-hydroxy-1-naphthalin-2-yl-äthoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 466 (M+H)⁺.

Beispiel 88

(a) 25.23 g (91 mMol) 4-(4-Fluor-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-1-carbonsäure tert-butylester [hergestellt aus 4-(4-Fluor-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin und Di-tert-butyl-dicarbonat in Analogie zu Beispiel 1 (f)] wurden in 200 ml 1,2-Dimethoxy-äthan suspendiert, dazu wurden bei 20° C 5.1 g (135 mMol) Natriumborhydrid zugegeben und anschliessend eine Lösung von 22.85 ml (182 mMol) Bortrifluorid-äthylätherat in 35 ml 1,2-Dimethoxyäthan während 45 Minuten unter

zeitweiliger Kühlung bei 20° C zugetropft. Nach 2 1/2 Stunden Nachrühren bei Raumtemperatur wurde unter intensivem Rühren eine Lösung von 82 g (1.26 Mol) Kaliumhydroxid (86%) in 430 ml destilliertem Wasser während 1 Stunde bei Raumtemperatur zugetropft. Hierauf wurden innert 30 Minuten 69.3 ml (0.68 Mol) Wasserstoffperoxid (30%) bei Raumtemperatur zugetropft, dann während 3 Stunden bei Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit je 200 ml Essigester extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit je 300 ml destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Nach 90 Minuten Nachtrocknen im Hochvakuum bei Raumtemperatur wurden so 24.4 g (91% d. Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form farbloser Kristalle erhalten; MS: 296 (M+H)⁺.

(b) 39.2 g (0.2 Mol) 3-Methylbenzophenon und 38.4 g (0.24 Mol) Brom wurden in 1 l Tetrachlorkohlenstoff während 8 Stunden bei Rückfluss gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wurde das so erhaltene Rohprodukt an 500 g Kieselgel mit Hexan und Methylenchlorid chromatographiert. Das so gereinigte Produkt wurde aus n-Hexan umkristallisiert. Dabei erhielt man 21.76 g (40% d. Th.) (3-Brommethyl-phenyl)-phenyl-methanon in Form farbloser Kristalle; MS: 274, 276 (M)⁺.

(c) 0.29 g (1 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.30 g (1.1 mMol) (3-Brommethyl-phenyl)-phenyl-methanon wurden in 10 ml Dimethylformamid unter Argon bei Raumtemperatur gelöst, dann unter Zusatz von 0.25 g (1.5 mMol) Kaliumiodid mit 0.056 g (1.3 mMol) Natriumhydrid-Dispersion (55% in Mineralöl) versetzt und während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. So erhielt man 0.42 g (86% d. Th.) (3RS,4RS)-3-(3-Benzoyl-benzyloxy)-4-(4-

fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl;
MS: 490 (M+H)⁺.

- 5 (d) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde aus (3RS,4RS)-3-(3-Benzoyl-benzyloxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Abspaltung der BOC-Gruppe mit Chlorwasserstoff in Methanol 1 [3-[(3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-3-yloxymethyl]-phenyl]-phenyl-methanon Hydrochlorid (1:1) in Form farbloser Kristalle erhalten; MS: 390 (M+H)⁺.

Beispiel 89

- 10 In analoger Weise wie in Beispiel 73 (d) beschrieben, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels wasserfreiem Zinkbromid die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus (E)-(3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(3-phenyl-allyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester (E)-(3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(3-phenyl-allyloxy)-piperidin als hellgelbes Öl; MS: 312 (M+H)⁺;
- 15 2) - aus (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4,5-dimethoxy-pyrimidin-2-yloxymethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester 2-[(3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(4,5-dimethoxy-pyrimidin-2-yloxymethyl)-piperidin-3-ylmethoxy]-4,5-dimethoxy-pyrimidin als hellgelbes Harz; MS: 662 (M+H)⁺;
- 20 3) - aus (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-methoxy-phenoxy-methyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-methoxy-phenoxy-methyl)-piperidin als hellgelbes Öl; MS: 598 (M+H)⁺;
- 25 4) - aus (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-p-tolylsulfanylmethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester (3R,4S,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-p-tolylsulfanylmethyl-piperidin als hellgelbes Öl; MS: 598 (M+H)⁺.
- 30 5) - aus (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-[7-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-äthoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester 1-[2-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-

benzyloxy)-propoxy]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-
äthyl]-4-methyl-piperazin in Form eines amorphen, farblosen
Festkörpers; MS: 654 (M+H)⁺.

Die als Ausgangssubstanzen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie
folgt hergestellt:

(a) 1.48 g (5 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-
carbonsäure tert-butylester [Beispiel 88 (a)] und 1.08 g (5.5 mMol) 3-
Brom-1-phenyl-propen wurden in 10 ml Dimethylformamid unter
Argon bei Raumtemperatur gelöst, dann unter Zusatz von 1.25 g (7.5
mMol) Kaliumiodid mit 0.284 g (6.5 mMol) Natriumhydrid-Dispersion
(55% in Mineralöl) versetzt und während 18 Stunden bei
Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf
Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert,
die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser
gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im
Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde
an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert.
Dabei erhielt man 1.01 g (49% d. Th.) (E)-(3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-
(3-phenyl-allyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses
Öl; MS : 412 (M+H)⁺.

(b) 0.49 g (1 mMol) (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-
hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 101 (f)]
und 0.45 g (2 mMol) 4,5-Dimethoxy-2-methylsulfonyl-pyrimidin
[hergestellt aus 4,5-Dimethoxy-2-methylsulfonyl-pyrimidin durch
Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure in analoger Weise wie in
Beispiel 129 (c) beschrieben] wurden in 5 ml Dimethylformamid unter
Argon bei 5 °C vorgelegt, unter Rühren mit 0.10 g (2.2 mMol)
Natriumhydrid-Dispersion (55% in Mineralöl) versetzt und während 2
Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde
hierauf auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit
Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit
destilliertem Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet,
filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Das so erhaltene
Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol
chromatographiert. Dabei erhielt man 0.47 g (61% d. Th.) (3R,4s,5S)-4-
[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4,5-dimethoxy-pyrimidin-2-

ylloxymethyl)-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 762 (M+H)⁺.

(c) (α) 2.91 g (6 mMol) (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyl-
oxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 101
5 (f)] und 1.93 ml (24 mMol) Pyridin wurden in 30 ml Acetonitril unter Argon bei 5 °C vorgelegt, unter Rühren 8.00 g (18 mMol) Triphenylphosphin-dibromid portionenweise eingetragen und danach bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach 90 Minuten wurde das Reaktionsgemisch
10 auf Eiswasser gegossen, dann das Produkt 3 mal mit Essigester extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit n-Hexan und Essigester chromatographiert. Dabei erhielt man 2.81 g (77% d. Th.) (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyl-
15 oxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-bromomethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 610 (M+H)⁺.

(c) (β) 0.30 g (0.5 mMol) (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyl-
oxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-bromomethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.19 g
20 (1.5 mMol) Hydrochinon-monomethyläther wurden unter Zusatz von 0.69 g (5 mMol) wasserfreiem Kaliumcarbonat in 15 ml Acetonitril während 18 Stunden unter Argon bei Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser
25 gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 0.15 g (43% d. Th.) (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyl-
oxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-methoxy-phenoxy-methyl)-piperidin-1-
30 carsäure tert-butylester als hellgelbe Kristalle; MS : 698 (M+H)⁺.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 89 (c) (β) beschrieben, wurde aus (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyl-
oxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-bromomethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 4-Methyl-thiophenol
35 (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyl-
oxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-p-tolylsulfanylmethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines farblosen Öles erhalten; MS : 698 (M+H)⁺.

(e) In analoger Weise wie in Beispiel 95 (a) beschrieben, wurde aus (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 120 (g) (α)] und 2-Chlormethyl-7-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin [Beispiel 6 (u)] (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-[7-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes Öl erhalten; MS: 758 (M+H)⁺. Hierauf wurde der (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-[7-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in analoger Weise wie in Beispiel 95 (b) beschrieben durch Abspaltung der SEM Schutzgruppe zu dem (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(7-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [gelbes Öl; MS: 628 (M+H)⁺] umgesetzt, dessen Alkylierung mit 1-(2-Chlor-äthyl)-4-methyl-piperazin Hydrochlorid (1:2) [Chim. Ther. 4, 283 (1969)] in analoger Weise wie in Beispiel 90 (n) beschrieben den (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-[7-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-äthoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellbraunes Öl ergab; MS: 754 (M+H)⁺.

Beispiel 90

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus dem Gemisch des (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(RS)- und -[(SR)-1-[4-(2-morpholin-4-yl-äthoxy)-benzoyloxy]-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters ein Gemisch des 4-(2-Morpholin-4-yläthoxy)-benzoesäure (RS)- und (SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthylesters als farbloses Öl; MS: 583 (M+H)⁺;
- 2) - aus dem (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(naphthalin-2-yl-acetyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das 1-[(3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthanon Hydrochlorid (1:1) in Form farbloser Kristalle; MS: 348 (M+H)⁺;

- 3) - aus dem Gemisch des (E)- und (Z)-(3RS,4SR)-3-(1-Carboxy-methoxyimino-2-naphthalin-2-yl-äthyl)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters ein 3:1 Gemisch des (E)- und (Z)-[1-[(3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthyliden-aminoxy]-essigsäure methylesters als gelbes Öl; MS: 435 (M+H)⁺;
- 5
- 4) - aus dem (3RS,4RS)-3-[2-(3H-Benzoimidazol-5-yloxy)-äthoxy]-4-[4-(3-benzyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das 6-[2-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxy]-äthoxy]-1H-benzoimidazol als gelbes Öl; MS: 502 (M+H)⁺;
- 10
- 5) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-5-yloxy)-äthoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das 5-[2-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxy]-äthoxy]-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on in Form gelber Kristalle; MS: 518 (M+H)⁺;
- 15
- 6) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[2-(3,4-dinitro-phenoxy)-äthoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 94 (d)] das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[2-(3,4-dinitro-phenoxy)-äthoxy]-piperidin als amorpher, gelber Schaum; MS: 552 (M+H)⁺;
- 20
- 7) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[7-(2-morpholin-4-yl-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das 4-[2-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthyl]-morpholin Hydrochlorid (1:2) in Form beiger Kristalle; MS: 611 (M+H)⁺;
- 25
- 8) - aus dem Gemisches des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[7-[(RS)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters ein Gemisch des (RS)- und (SR)-3-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-propan-1,2-diols als farbloses Öl; MS: 572 (M+H)⁺;
- 30
- 9) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[6-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-

carbonsäure tert-butylester [Beispiel 97 (a)] das 6-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-ol Hydrochlorid (1:1) in Form farbloser Kristalle; MS: 498 (M+H)⁺;

5 10) - aus dem Gemisch des [3RS,4RS]- und [3SR,4SR]-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-[6-[(RS)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters unter gleichzeitiger Abspaltung der Dioxolan Schutzgruppe ein Gemisch des (RS)- und (SR)-3-[6-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-propan-1,2-diol Hydrochlorides (1:1) in Form hellbrauner Kristalle; MS: 572 (M+H)⁺;

15 11) - aus dem Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-[6-[2-[(RS)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]-äthoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters unter gleichzeitiger Abspaltung der Dioxolan Schutzgruppe ein Gemisch des [RS]- und [SR]-3-[2-[6-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthoxy]-propan-1,2-diol Hydrochlorides (1:1) in Form farbloser Kristalle; MS: 616 (M+H)⁺;

20 12) - aus dem Gemisch des (3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-[(RS)- und -(SR)-1-hydroxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 100 (b)] ein Gemisch des (RS)- und (SR)-1-[(3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthanol Hydrochlorides (1:1) in Form beiger Kristalle; MS: 496 (M+H)⁺;

30 13) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-[7-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-äthoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das 1-[2-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthyl]-4-methyl-piperazin Hydrochlorid (1:3) in Form farbloser Kristalle; MS: 624 (M+H)⁺;

14) aus dem Gemisch des (E)- und (Z)- (3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(1-methoxycarbonyl-methoxyimino-2-naphthalin-2-yl-äthyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters ein Gemisch des (E)-

und (Z)-(1-[(3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthyliden-aminoxy)-essigsäure methyl esters als hellgelbes Öl; MS: 581 (M+H)⁺;

15 15) aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(2-morpholin-4-yl-äthoxymethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 101 (g)] das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(2-morpholin-4-yl-äthoxymethyl)-piperidin als gelbes Öl; MS: 612 (M+H)⁺.

10 Die als Ausgangssubstanzen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

(a) 0.45 g (1 mMol) des Gemisches des (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(RS)- und -[(SR)-1-hydroxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 74 (h)] und 0.28 g (1.1 mMol) 4-(2-Morpholin-4-yl-äthoxy)-benzoesäure (hergestellt durch Alkylierung von 15 4-Hydroxybenzoesäuremethylester mit 4-(2-Chloräthyl)-morpholin in Dimethylformamid in Gegenwart von Kaliumcarbonat bei 100° C und anschliessende basische Verseifung) wurden in 15 ml Methylenchlorid unter Argon gelöst, dann wurden 0.23 g (1.2 mMol) N-Aethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid und 0.04 g (0.33 mMol) 20 4-Dimethylamino-pyridin zugegeben und während 70 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wurde das Rohprodukt an Kieselgel mit n-Hexan, Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 0.54 g (79% d. Th.) eines Gemisch des (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(RS)- und -[(SR)-1-[4-(2-morpholin-4-yl-äthoxy)-benzoyloxy]-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als 25 hellgelbes Öl; MS: 683 (M+H)⁺.

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 74 (f) beschrieben, wurde aus dem Gemisch des (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(RS)- und -[(SR)-1-hydroxy-30 2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 74 (h)] durch Oxidation mit Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid in Methylenchlorid der (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(naphthalin-2-yl-acetyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbes Öl erhalten; MS: 447 (M)⁺.

(c) 0.22 g (0.5 mMol) (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(naphthalin-2-yl-acetyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.11 g (1 mMol) Aminooxy-essigsäure Hydrochlorid (1:0.5) [Organic Synthesis Collect. Vol. III, 172 (1955)] wurden in 2 ml Pyridin während 18 Stunden unter Argon bei 60° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Essigester extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 0.24 g (92% d. Th.) eines Gemisches des (E)- und (Z)- (3RS,4SR)-3-(1-Carboxymethoxyimino-2-naphthalin-2-yl-äthyl)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als hellgelbes Öl; MS: 521 (M+H)⁺.

(d) 0.55 g (0.93 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[2-(3,4-diamino-phenoxy)-äthoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 94 (e)] wurden in 5 ml Orthoameisensäure-triäthylester während 1 Stunde unter Argon bei 50° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 0.38 g (68% d. Th.) 3-[2-(3H-Benzoimidazol-5-yloxy)-äthoxy]-4-[(3RS,4RS)-4-(3-benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellbraunes Öl; MS: 602 (M+H)⁺.

(e) 0.60 g (1.0 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[2-(3,4-diamino-phenoxy)-äthoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 94 (e)] wurden in 5 ml Dimethylformamid unter Argon bei Raumtemperatur gelöst, dann 0.18 g (1.1 mMol) 1,1'-Carbonyldiimidazol zugegeben. Nach 1 Stunde wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde

an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 0.46 g (74% d. Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo-imidazol-5-yloxy)-äthoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbes Öl; MS: 618 (M+H)⁺.

5

(g) 0.30 g (0.5 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(7-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 95 (b)] und 0.13 g (0.7 mMol) 4-(2-Chloräthyl)-morpholin-hydrochlorid wurden in 15 ml Dimethylformamid unter Zusatz von 0.69 g (5 mMol) Kaliumcarbonat (wasserfrei) während 18 Stunden unter Argon bei 60° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 0.32 g (90% d. Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[7-(2-morpholin-4-yl-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS: 711 (M+H)⁺.

10

15

20

(h) 0.33 g (0.54 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(7-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 95 (b)] und 0.20 g (0.70 mMol) D,L- α,β -Isopropylidenglycerin- γ -tosylat wurden in 15 ml Dimethylformamid unter Zusatz von 0.69 g (5 mMol) Kaliumcarbonat (wasserfrei) während 3 Stunden unter Argon bei Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 0.32 g (83% d. Th.) eines Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[7-[(RS)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Öl; MS: 712 (M+H)⁺.

25

30

35

(k) In analoger Weise wie in Beispiel 90 (h) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(6-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 97 (b)] ein Gemisch des [3RS,4RS]- und [3SR,4SR]-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[6-[(RS)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters in Form farbloser Kristalle erhalten; MS: 712 (M+H)⁺.

(l) In analoger Weise wie in Beispiel 90 (g) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(6-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 97 (b)] und dem Toluol-4-sulfonsäure- (RS)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-äthylester [Beispiel 98 (a)] ein Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[6-[2-[(RS)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]-äthoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters in Form farbloser Kristalle erhalten; MS: 773 (M+NH₄)⁺.

(n) 0.30 g (0.5 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(7-hydroxy-naphthalin-2-yl-methoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 95 (b)] und 0.47 g (2 mMol) 1-(2-Chlor-äthyl)-4-methyl-piperazin Hydrochlorid (1:2) [Chim. Ther. 4, 283 (1969)] wurden in 5 ml Dimethylformamid unter Argon bei Raumtemperatur gelöst, dann unter Zusatz von 0.05 g (0.3 mMol) Kaliumiodid und 0.22 g (5 mMol) Natriumhydrid-Dispersion (55% in Mineralöl) während 3 Stunden bei 100° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. So erhielt man 0.20 g (55% d. Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[7-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-äthoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellbraunes Öl; MS: 724 (M+H)⁺.

(o) In analoger Weise wie in Beispiel 102 (a) beschrieben, wurde aus (3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-yl-acetyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 100 (c)] und Aminoxy-

essigsäure methylester- hydrochlorid [J. Med. Chem. 28, 1447 (1985)]
ein Gemisch des (E)- und (Z)-(3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-
phenyl]-3-(1-methoxycarbonylmethoxyimino-2-naphthalin-2-yl-äthyl)-
piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Öl erhalten; MS:
5 698 (M+NH₄)⁺.

Beispiel 91

(a) 0.90 g (2 mMol) des Gemisches des (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-
[(RS)- und -[(SR)-1-hydroxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-
carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 74 (h)] und 0.55 g (2.2 mMol) 4-(2-
10 Morpholin-4-yl-äthoxy)-benzoesäure (hergestellt durch Alkylierung von
4-Hydroxybenzoesäuremethylester mit 4-(2-Chloräthyl)-morpholin in
Dimethylformamid in Gegenwart von Kaliumcarbonat bei 100° C und
anschliessende basische Verseifung) wurden in 30 ml Tetrahydrofuran
unter Argon gelöst, dann nach Zusatz von 0.66 g (2.5 mMol)
15 Triphenylphosphin bei 5° C 0.44 ml (2.8 mMol) Diäthyl-azo-dicarboxylat
zugetropft und anschliessend während 18 Stunden bei Raum-
temperatur gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im
Wasserstrahlvakuum wurde das Rohprodukt an Kieselgel mit n-Hexan
und Essigester gereinigt. Dabei erhielt man 0.31 g (23% d. Th.) (E)-
20 (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(2-naphthalin-2-yl-vinyl)-piperidin-1-
carbonsäure tert-butylester als hellgelbes Harz; MS: 432 (M+H)⁺.

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde durch
Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol aus
dem (E)-(3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(2-naphthalin-2-yl-vinyl)-
25 piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (E)-(3RS,4SR)-4-(4-Fluor-
phenyl)-3-(2-naphthalin-2-yl-vinyl)-piperidin als hellgelbes Öl erhalten;
MS: 331 (M)⁺.

(c) 0.060 g (0.18 mMol) (E)-(3RS,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(2-naphthalin-
2-yl-vinyl)-piperidin wurden in 3 ml Methanol unter Zusatz von 30 mg
30 Pd-C (10%) unter Normalbedingungen hydriert. Nach dem Abfiltrieren
des Katalysators wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum
abdestilliert. So wurden 0.055 g (92% d. Th.) (3RS,4SR)-4-(4-Fluor-
phenyl)-3-(2-naphthalin-2-yl-äthyl)-piperidin als hellgelbes Öl erhalten;
MS: 334 (M+H)⁺.

Beispiel 92

(a) 2.95 g (10 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 88 (a)] und 3.82 g (11 mMol) 4'-Brommethyl-biphenyl-2-carbonsäure tert-butylester [J. Med. Chem. 34, 2525 (1991)] wurden in 100 ml Dimethylformamid unter Argon bei Raumtemperatur gelöst, dann zuerst 2.49 g (15 mMol) Kaliumiodid und danach 0.57 g (13 mMol) Natriumhydrid-Dispersion (55% in Mineralöl) zugegeben. Nach 4 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit n-Hexan und Essigester chromatographiert. Dabei erhielt man 5.08 g (90% d. Th.) (3RS,4RS)-3-(2'-tert-Butoxycarbonyl-biphenyl-4-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als amorphen, farblosen Schaum.

(b) 2.25 g (4 mMol) (3RS,4RS)-3-(2'-tert-Butoxycarbonyl-biphenyl-4-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurden in 50 ml Aethylenglykol-monomethyläther unter Zusatz von 8 ml (36 mMol) Natronlauge (14%) während 18 Stunden bei Rückfluss gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wurde der Rückstand in Eiswasser gelöst, dann mit 2N Salzsäure auf pH 3 gestellt und das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 1.66 g (82% d. Th.) (3RS,4RS)-3-(2'-Carboxy-biphenyl-4-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als amorphen, farblosen Schaum; MS: 504 (M-H)⁻.

(c) 0.51 g (1 mMol) (3RS,4RS)-3-(2'-Carboxy-biphenyl-4-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.18 g (1 mMol) 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin wurden in einem Gemisch von 3.5 ml Dimethylformamid und 5 ml Acetonitril unter Argon gelöst,

dazu bei 0° C 0.22 ml (2 mMol) N-Methylmorpholin zugetropft und während 2 Stunden bei 0° C gerührt. Nun wurde eine Lösung von 0.08 ml (1 mMol) (RS)-3-Amino-1,2-propandiol in 6 ml Acetonitril zugetropft und danach während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das
5 Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Das so
10 erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 0.29 g (50% d. Th.) eines Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-[2'[(RS)-(2,3-Dihydroxy-propylcarbamoyl)-biphenyl-4-ylmethoxy]-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als amorphem, farblosen Schaum; MS: 579 (M+H)⁺.

15 (d) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde aus dem Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-[2'[(RS)-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-biphenyl-4-ylmethoxy]-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters durch Abspaltung der BOC Schutzgruppe mit Chlorwasserstoff in Methanol ein Gemisch der 4'-[(3RS,4RS)-4-(4-
20 Fluor-phenyl)-piperidin-3-yloxymethyl]-biphenyl-2-carbonsäure (RS)- und (SR)-(2,3-dihydroxy-propyl)-amid Hydrochloride (1:1) als amorphem, farblosen Schaum erhalten; MS : 479 (M+H)⁺.

Beispiel 93

(a) 0.050 g (0.12 mMol) des 3:1 Gemisches der (E)- und (Z)-[1-[(3RS,4SR)-
25 4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthyliden-aminooxy]-essigsäuremethylester [Beispiel 90.03] wurden in 3 ml Methanol unter Zusatz von 1.0 ml 1N Natronlauge während 18 Stunden bei 50° C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 1.0 ml 1N Salzsäure zugetropft und danach im Wasserstrahlvakuum
30 eingeeengt. Der Rückstand wurde in Aethanol suspendiert, dann filtriert, zum Filtrat 0.025 ml (0.3 mMol) Salzsäure (37%) zugegeben und wiederum im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Dieser Rückstand wurde nun während 2 Stunden im Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet. So erhielt man 0.040 g (73% d. Th.) eines Gemisches der (E)-
35 und (Z)-(3RS,4SR)-(1-[4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-

yl-äthylidenaminooxy)-essigsäure Hydrochloride (1:1) als amorph, hellgelben Schaum; MS : 421 (M+H)⁺.

Beispiel 94

5 (a) 4.30 g (9.7 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 86 (n)] wurden in 215 ml Tetrahydrofuran unter Argon bei 0° C vorgelegt und unter Rühren 1.23 g (28.1 mMol) Natriumhydrid-Dispersion (55% in Mineralöl) zugegeben. Nach 30 Minuten wurde eine Lösung von 1.86 ml (12.7 mMol) Bromessigsäure-tert-butylester in 10 ml Tetrahydrofuran
10 zugetropft und auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Essigester extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt
15 wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 4.77 g (88% d. Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-tert-butoxycarbonylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbes Öl; MS: 556 (M+H)⁺.

20 (b) 0.36 g (16.5 mMol) Lithiumborhydrid wurden in 55 ml Tetrahydrofuran unter Argon bei Raumtemperatur vorgelegt und unter Rühren eine Lösung von 4.58 g (8.24 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-tert-butoxycarbonylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 55 ml Tetrahydrofuran zugetropft und anschliessend unter Rückfluss erwärmt. Nach 4 Stunden wurde das
25 Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, mit Salzsäure (2N) auf pH 3 gestellt, dann das Produkt 3 mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden hierauf 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. So erhielt man 3.95 g (99% d. Th.)
30 (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-hydroxy-äthoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbes Öl; MS: 486 (M+H)⁺.

(c) 5.56 g (13.2 mMol) Triphenylphosphin-dibromid wurden in 20 ml Acetonitril unter Argon gelöst, dann bei 0° C 1.06 ml (13.2 mMol) Pyridin zugetropft; diese Lösung wurde zu einer Lösung von 3.95 g (8.1
35 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-hydroxy-

äthoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 20 ml Acetonitril bei 0° C zugetropft und anschliessend während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, dann das Produkt 3 mal mit Essigester extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit n-Hexan und Essigester chromatographiert. Dabei erhielt man 3.14 g (71% d. Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-
5 oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-brom-äthoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbes Öl; MS: 548, 550 (M+H)⁺.

(d) 3.14 g (5.72 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-
15 oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-brom-äthoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 2.53 g (13.76 mMol) 3,4-Dinitrophenol wurden in 230 ml Acetonitril unter Zusatz von 7.9 g (57.2 mMol) Kaliumcarbonat (wasserfrei) während 22 Stunden unter Argon bei Rückfluss gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wurde der Rückstand auf Eiswasser gegossen und das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem
20 Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit n-Hexan und Essigester chromatographiert. Dabei erhielt man 2.57 g (69% d. Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-
25 oxy-propoxy)-phenyl]-3-[2-(3,4-dinitro-phenoxy)-äthoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als braunes Öl; MS: 652 (M+H)⁺.

(e) 1.63 g (2.5 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-
30 oxy-propoxy)-phenyl]-3-[2-(3,4-dinitro-phenoxy)-äthoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurden in 80 ml Essigester unter Zusatz von 0.50 g Platinoxid unter Normalbedingungen während 2 Stunden hydriert. Der Katalysator wurde durch ein Dicalit-Polster abfiltriert und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Man erhielt so 1.44 g (97% d. Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-
oxy-propoxy)-phenyl]-3-[2-(3,4-diamino-phenoxy)-äthoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als violettes Öl; MS: 592 (M+H)⁺.

35 (f) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-
oxy-propoxy)-phenyl]-3-[2-(3,4-diamino-

phenoxy)-äthoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Abspaltung der BOC Schutzgruppe mit Chlorwasserstoff in Methanol das 4-[2-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxy]-äthoxy]-benzol-1,2-diamin Hydrochlorid (1:3) als hellviolette
5 Kristalle erhalten; MS: 492 (M+H)⁺.

Beispiel 95

(a) 4.37 g (9.9 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 86 (n)] und 3.20 g (9.9 mMol) 2-Chlormethyl-7-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-
10 naphthalin [Beispiel 6 (u)] wurden in 35 ml Dimethylformamid unter Argon gelöst, dann 0.46 g (10.5 mMol) Natriumhydrid-Dispersion (55% in Mineralöl) hinzugefügt. Anschliessend wurde während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert,
15 die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahl-vakuum eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 7.15 g (99% d. Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[7-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes Öl;
20 MS: 728 (M+H)⁺.

(b) 6.72 g (9.23 g) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[7-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurden in 140 ml Methanol abs. bei 0° C
25 vorgelegt, dann bei max. 5° C 2.8 ml (19.4 mMol) Salzsäure in Methanol (7.0 molar) zugetropft und danach auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach 90 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf eiskalte Natriumhydrogen-carbonat-Lösung gegossen und das Produkt 3 mal
30 mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 1 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 4.92 g (89% d. Th.)
35 (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(7-hydroxy-naphthalin-

2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbes Öl; MS: 598 (M+H)⁺.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxo-propoxy)-phenyl]-3-(7-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Abspaltung der BOC Schutzgruppe mit Chlorwasserstoff in Methanol das 7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxo-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yl-oxymethyl]-naphthalin-2-ol Hydrochlorid (1:1) als amorpher, beiger Schaum erhalten; MS: 498 (M+H)⁺.

10

Beispiel 96

(a) 0.33 g (0.54 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxo-propoxy)-phenyl]-3-(7-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 95 (b)] und 0.27 g (0.7 mMol) 2,3;4,5-Di-O-isopropyliden-1-O-(4-methyl-phenylsulfon)-D-arabinitol [Liebigs Ann. Chem. 1992, 1131] wurden in 15 ml Dimethylformamid unter Zusatz von 0.69 g (5 mMol) Kaliumcarbonat (wasserfrei) während 2 Stunden bei Rückfluss unter Argon gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 0.34 g (78% d. Th.) eines 1:1 Gemisch des (3R,4R)- und (3S,4S)-4-[4-(3-Benzyl-oxo-propoxy)-phenyl]-3-[7-[(4S,4'R,5R)-2,2,2',2'-tetramethyl-[4,4']bi[[1,3]dioxolan-5-ylmethoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Öl; MS: 829 (M+NH₄)⁺.

(b) 0.10 g (0.12 mMol) des 1:1 Gemisches des (3R,4R)- und (3S,4S)-4-[4-(3-Benzyl-oxo-propoxy)-phenyl]-3-[7-[(4S,4'R,5R)-2,2,2',2'-tetramethyl-[4,4']bi[[1,3]dioxolan-5-ylmethoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters wurden in 5 ml Aethanol abs. gelöst, dazu 1 ml Salzsäure in Aethanol (5.6 molar) zugegeben und während 90 Stunden bei 50° C unter Argon gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wurde der Rückstand während 3 Stunden im Hochvakuum bei 50° C über Phosphorpentoxid

getrocknet. Dabei erhielt man 0.07 g (87% d. Th.) eines 1:1 Gemisches des (2R,3R,4R)-5-[7-[(3R,4R)- und (3S,4S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-pentan-1,2,3,4-tetraol Hydrochlorides (1:1) in Form hellgelber Kristalle; MS: 632 (M+H)⁺.

Beispiel 97

(a) 4.77 g (10.8 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 86 (n)] und 3.49 g (10.8 mMol) 2-Chlormethyl-6-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin [Beispiel 6 (o)] wurden in 35 ml Dimethylformamid unter Argon bei Raumtemperatur gelöst, dann 0.50 g (11.5 mMol) Natriumhydrid-Dispersion (55% in Mineralöl) zugegeben und während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit n-Hexan und Methylenchlorid chromatographiert. Dabei erhielt man 6.74 g (83% d. Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[6-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes Öl; MS: 728 (M+H)⁺.

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 95 (b) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[6-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(6-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als amorpher, farbloser Schaum erhalten; MS: 598 (M+H)⁺.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 90 (g) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(6-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[6-(2-morpholin-4-yl-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes Öl erhalten; MS: 711 (M+H)⁺.

- (d) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[6-(2-morpholin-4-yl-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Abspaltung der BOC Schutzgruppe mit
- 5 Chlorwasserstoff in Methanol das 4-[2-[6-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthyl]-morpholin Hydrochlorid (1:2) in Form farbloser Kristalle erhalten; M: 611 (M+H)⁺.

Beispiel 98

- 10 (a) 4.10 g (21.5 mMol) p-Toluolsulfochlorid wurden in 20 ml Pyridin abs. unter Argon bei 5° C vorgelegt, 0.06 g (0.5 mMol) 4-Dimethylamino-pyridin zugegeben und eine Lösung von 3.58 g (20.3 mMol) (RS)-2-[(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy]-äthanol [J. Chem. Soc. 1965, 2968] in 20 ml Pyridin abs. unter Rühren zugetropft. Nach 6 Stunden Rühren
- 15 bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde
- 20 an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 1.72 g (26% d. Th.) Toluol-4-sulfonsäure (RS)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-äthylester als farbloses Öl; MS: 315 (M-CH₃).
- (b) In analoger Weise wie in Beispiel 90 (g) beschrieben, wurde aus dem
- 25 Toluol-4-sulfonsäure (RS)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-äthylester und dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(7-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 95 (b)] ein Gemisch des 2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]-äthoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure
- 30 tert-butylesters in Form farbloser Kristalle erhalten; MS: 773 (M+NH₄)⁺.
- (c) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde aus dem Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[7-[2-[(RS)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]-äthoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters
- 35

durch Abspaltung der BOC Schutzgruppe mit Chlorwasserstoff in Methanol ein Gemisch des (RS)- und (SR)-3-[2-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthoxy]-propan-1,2-diol Hydrochlorides (1:1) als amorpher, beiger Schaum erhalten; MS: 616 (M+H)⁺.

Beispiel 99

(a) 9.92 g (227.4 mMol) Natriumhydrid-Dispersion (55% in Mineralöl) wurden in 220 ml Tetrahydrofuran abs. unter Argon bei 5° C vorgelegt, dazu eine Lösung von 68.3 ml (341.1 mMol) Phosphonoessigsäure-triäthylester in 220 ml Tetrahydrofuran abs. während 1 Stunde bei 5° C zugetropft und anschliessend 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nun wurde wiederum bei 5° C eine Lösung von 24.1 g (113.7 mMol) 4-Benzyloxy-benzaldehyd in 220 ml Tetrahydrofuran während 30 Minuten zugetropft, danach 2 Stunden bei 5° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 300 ml Eiswasser versetzt und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert; die wässrige Suspension vom Produkt wurde 3 mal mit Essigester extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit n-Hexan und Essigester chromatographiert. Dabei erhielt man 30.8 g (96% d. Th.) (E)-3-(4-Benzyloxy-phenyl)-acrylsäure äthylester als farbloser Festkörper; MS: 282 (M)⁺.

(b) 17.85 g (136.1 mMol) Malonsäure-monoethylester-monoamid wurden in 350 ml Aethanol abs. unter Argon mit 15.3 g (136.1 mMol) Kalium-tert-butylat versetzt, dann unter Rühren bei Raumtemperatur 19.2 g (68.1 mMol) (E)-3-(4-Benzyloxy-phenyl)-acrylsäure äthylester zugegeben und während 1 Stunde bei Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf 10° C wurden 15.4 ml (269.7 mMol) Eisessig zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 17.2 g (69% d. Th.)

(3RS,4SR)-4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-2,6-dioxo-piperidin-3-carbonsäure äthylester als farblosen Festkörper; MS: 367 (M)⁺.

(c) 4.33 g (114.2 mMol) Lithiumaluminiumhydrid wurden in 200 ml Tetrahydrofuran unter Argon suspendiert, dann bei Raumtemperatur eine Lösung von 18.31 g (49.8 mMol) (3RS,4SR)-4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-2,6-dioxo-piperidin-3-carbonsäure äthylester in 200 ml Tetrahydrofuran zugetropft und anschliessend während 2 Stunden bei Rückfluss gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden vorsichtig bei 5 - 10° C 100 ml destilliertes Wasser zugetropft und der dabei gebildete Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde hierauf 3 mal mit Essigester extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde aus Methylenchlorid und n-Hexan umkristallisiert. Dabei erhielt man 11.14 g (75% d. Th.) (3RS,4SR)-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperidin-3-yl]-methanol in Form farbloser Kristalle; MS : 297 (M)⁺.

(d) 11.14 g (37.5 mMol) (3RS,4SR)-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperidin-3-yl]-methanol wurden in 140 ml Dioxan unter Argon gelöst, dann bei Raumtemperatur eine Lösung von 6.72 g (80 mMol) Natriumhydrogencarbonat in 45 ml Wasser zugegeben und portionenweise 9.78 g (44.8 mMol) Di-tert-butyl-dicarbonat eingetragen. Nach 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch 3 mal mit Essigester extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 13.38 g (90% d. Th.) (3RS,4SR)-4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-3-hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als amorphen, farblosen Schaum; MS: 398 (M+H)⁺.

(e) 3.92 ml (45.6 mMol) Oxalylchlorid wurden in 400 ml Methylenchlorid unter Argon bei -70° C vorgelegt, dazu 5.48 ml (77.2 mMol) Dimethylsulfoxid zugetropft und während 30 Minuten gerührt. Nun wurde eine Lösung von 13.95 g (35.1 mMol) (3RS,4SR)-4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-3-hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 200 ml Methylenchlorid bei -70° C zugetropft und danach während 2

Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden anschliessend 12.2 ml (87.7 mMol) Triäthylamin zugetropft und danach auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 18 Stunden Rühren bei dieser Temperatur wurde der Ansatz auf Eiswasser gegossen und das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde aus n-Hexan umkristallisiert. Dabei erhielt man 11.31 g (81% d. Th.) (3RS,4SR)-4-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-formyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form farbloser Kristalle; MS: 395 (M)⁺.

(f) 11.04 g (25.6 mMol) Tributyl-naphthalin-2-yl-stannan [Beispiel 74 (g)] wurden in 100 ml Tetrahydrofuran unter Argon bei -70° C vorgelegt, dazu 12.0 ml (19.2 mMol) n-Butyllithium-Lösung (1.6 molar in n-Hexan) zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von 5.94 g (15 mMol) (3RS,4SR)-4-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-formyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 45 ml Tetrahydrofuran zugetropft und nochmals 1 Stunde bei -70° C gerührt. Nun wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach 18 Stunden auf Eiswasser gegossen und das Produkt 3 mal mit Essigester extrahiert; die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit n-Hexan und Essigester chromatographiert. Dabei erhielt man 6.88 g (85% d. Th.) eines Gemisches des (3RS,4SR)-4-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-[(RS)- und -(SR)-1-hydroxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters in Form gelber Kristalle; MS: 538 (M+H)⁺.

(g) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde aus dem Gemisch des (3RS,4SR)-4-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-[(RS)- und -(SR)-1-hydroxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters durch Abspaltung der BOC Schutzgruppe mit Chlorwasserstoff in Methanol ein Gemisch des (RS)- und (SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthanol Hydrochlorides (1:1) in Form beiger Kristalle erhalten; MS: 438 (M+H)⁺.

Beispiel 100

- (a) 6.36 g (11.8 mMol) des Gemisches des (3RS,4SR)-4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-3-[(RS)- und -[(SR)-1-hydroxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 99 (f)] wurden in 50 ml
5 Methanol unter Zusatz von 2.0 g Palladiumkohle (10%) während 4 Stunden unter Normalbedingungen hydriert. Nach Filtration des Katalysators durch ein Dicalitpolster und dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wurden 4.97 g (94% d. Th.) eines Gemisch des (3RS,4SR)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[(RS)-und-(SR)-1-hydroxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-
10 butylesters als amorpher, hellgrauer Schaum erhalten; MS: 448 (M+H)⁺.
- (b) 3.97 g (8.9 mMol) des Gemisch des (3RS,4SR)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[(RS)-und-(SR)-1-hydroxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-
15 carbonsäure tert-butylesters wurden in 60 ml Methyläthylketon unter Argon bei Raumtemperatur vorgelegt, dann wurden 4.90 g (35.5 mMol) Kaliumcarbonat (wasserfrei) und 4.54 ml (27.7 mMol) Benzyl-3-brompropyläther zugegeben und danach während 8 Stunden bei Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das
20 Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und das Produkt 3 mal mit Essigester extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und
25 Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 5.13 g (97% d. Th.) eines Gemisch des (3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[(RS)- und -[(SR)-1-hydroxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als amorphen, gelben Schaum; MS: 596 (M+H)⁺.
- (c) In analoger Weise wie in Beispiel 99 (e) beschrieben, wurde aus dem
30 Gemisch des (3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[(RS)- und -[(SR)-1-hydroxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Oxalylchlorid und Dimethylsulfoxid (3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-yl-acetyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS: 594 (M+H)⁺.

- (d) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-yl-acetyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Abspaltung der BOC Schutzgruppe mit Chlorwasserstoff in Methanol das 1-[(3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthanon Hydrochlorid (1:1) in Form farbloser Kristalle erhalten; MS: 494 (M+H)⁺.

Beispiel 101

- (a) 10.66 g (50.2 mMol) 4-Benzoyloxy-benzaldehyd und 8.54 ml (56.2 mMol) Malonsäure-diäthylester wurden in 100 ml Toluol unter Zusatz von 10.15 g Molekularsieb (4Å), 1.0 ml (10.0 mMol) Piperidin und 1.0 ml (17.6 mMol) Eisessig während 18 Stunden unter Argon bei Rückfluss gerührt. Nach Filtration des Reaktionsgemisches wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit n-Hexan und Essigester chromatographiert. So erhielt man 14.05 g (83% d. Th.) 2-(4-Benzoyloxy-benzyliden)-malonsäure diäthylester in Form gelber Kristalle; MS: 354 (M)⁺.
- (b) 6.42 g (48.9 mMol) Malonsäure-monoäthylester-monoamid wurden in 115 ml Aethanol abs. unter Argon mit 5.49 g (48.9 mMol) Kalium-tert-butylat versetzt, dann unter Rühren bei Raumtemperatur 17.35 g (48.9 mMol) 2-(4-Benzoyloxy-benzyliden)-malonsäure diäthylester zugegeben und während 2 Stunden bei Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf 10° C wurden 13.0 ml (227 mMol) Eisessig zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahl-vakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde aus Methylenchlorid und n-Hexan umkristallisiert. Dabei erhielt man 16.76 g (78% d. Th.) (3R,4s,5S)-4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-2,6-dioxo-piperidin-3,5-dicarbonsäure diäthylester als farbloser Festkörper; MS: 439 (M)⁺.
- (c) 3.83 g (100.9 mMol) Lithiumaluminiumhydrid wurden in 200 ml Tetrahydrofuran unter Argon suspendiert, dann bei Raumtemperatur eine Lösung von 18.37 g (41.8 mMol) (3R,4s,5S)-4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-2,6-dioxo-piperidin-3,5-dicarbonsäure diäthylester in 200 ml

Tetrahydrofuran zugetropft und anschliessend während 1 Stunde bei Rückfluss gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden anschliessend vorsichtig bei 5 - 10° C 25 ml destilliertes Wasser zugetropft. Nach Filtration des Reaktionsgemisches wurde das Lösungsmittel im
5 Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Dabei erhielt man 11.04 g (81% d. Th.) (3R,4s,5S)-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-5-hydroxymethyl-piperidin-3-yl]-methanol in Form farbloser Kristalle; MS: 328 (M+H)⁺.

(d) 8.10 g (24.7 mMol) (3R,4s,5S)-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-5-hydroxymethyl-piperidin-3-yl]-methanol wurden in 100 ml Dioxan
10 unter Argon gelöst, dann bei Raumtemperatur eine Lösung von 4.44 g (52.8 mMol) Natriumhydrogencarbonat in 34 ml Wasser zugetropft und anschliessend portionenweise 6.46 g (29.6 mMol) Di-tert-butyl-dicarbonat eingetragen. Nach 66 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch 3 mal mit Essigester extrahiert, die
15 organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 8.10 g (77% d. Th.) (3R,4s,5S)-4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-
20 3,5-bis-hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als amorphen, farblosen Schaum; MS: 428 (M+H)⁺.

(e) 7.46 g (17.5 mMol) (3R,4s,5S)-4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-3,5-bis-hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurden in 250 ml Methanol unter Zusatz von 1.5 g Palladiumkohle (10%) während 2
25 Stunden bei Normalbedingungen hydriert. Der Katalysator wurde anschliessend über ein Dicalit-Polster abfiltriert und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 6.07 g (99% d. Th.) (3R,4s,5S)-3,5-
30 Bis-hydroxymethyl-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als amorphen, farblosen Schaum; MS: 338 (M+H)⁺.

(f) 6.77 g (20 mMol) (3R,4s,5S)-3,5-Bis-hydroxymethyl-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurden in 90 ml Methyläthylketon unter Argon bei Raumtemperatur vorgelegt. Hierauf
35 wurden 11.05 g (80 mMol) Kaliumcarbonat (wasserfrei) und 10.25 ml (58 mMol) Benzyl-3-brom-propyläther hinzugefügt und danach während 18

Stunden bei Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und das Produkt 3 mal mit Essigester extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 7.95 g (82% d. Th.) (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als amorphen, farblosen Schaum ; MS: 486 (M+H)⁺.

(g) 1.51 g (33.2 mMol) Natriumhydrid-Dispersion (55% in Mineralöl) und 2.94 g (15.9 mMol) 4-(2-Chloräthyl)-morpholin-hydrochlorid wurden unter Argon in 25 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur gelöst, dazu unter Rühren eine Lösung von 7.33 g (15.1 mMol) (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 50 ml Dimethylformamid zugetropft und 0.1 g (0.6 mMol) Kaliumiodid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 9 Stunden bei 100° C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und das Produkt 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 0.29 g (3 % d. Th.) (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(2-morpholin-4-yl-äthoxymethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellbraunes Öl [MS: 712 (M+H)⁺] und 2.37 g (26% d. Th.) (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxymethyl-5-(2-morpholin-4-yl-äthoxymethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellbraunes Öl; MS: 599 (M+H)⁺.

(h) In analoger Weise wie in Beispiel 74 (f) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxymethyl-5-(2-morpholin-4-yl-äthoxymethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Oxidation mit Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid in Methylenchlorid (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-

formyl-5-(2-morpholin-4-yl-äthoxymethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbes Öl erhalten; MS: 597 (M+H)⁺.

(i) 1.20 g (0.05 g Atome) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Äther abs. unter Argon bei Raumtemperatur vorgelegt, 1 Jodkristall und 5 Tropfen 1,2-Dibrommethan zugegeben und auf Rückfluss erwärmt. Nach dem Anspringen der Reaktion (Entfärbung) wurde während 30 Minuten eine Lösung von 1.77 g (10 mMol) 2-(Chlormethyl)-naphthalin in 10 ml Äther abs. zugetropft. Nach Ende der Zugabe liess man auf Raumtemperatur abkühlen und nach einer Stunde wurde eine Lösung von 0.70 g (1.17 mMol) (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-formyl-5-(2-morpholin-4-yl-äthoxymethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 15 ml Äther abs. zugetropft. Dann rührte man während 18 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dem Zutropfen von 3 ml Wasser unter Eiskühlung wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit Äther extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. So erhielt man 0.77 g (89% d. Th.) eines Gemisches des (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[(RS)- und -[(SR)-1-hydroxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-5-(2-morpholin-4-yl-äthoxymethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters; MS: 739 (M+H)⁺.

(k) In analoger Weise wie in Beispiel 74 (f) beschrieben, wurden aus 0.74 g (1 mMol) des Gemisches des (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[(RS)- und -[(SR)-1-hydroxy-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-5-(2-morpholin-4-yl-äthoxymethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters durch Oxidation mit Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid in Methylenchlorid 0.15 g (20% d. Th.) (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(2-morpholin-4-yl-äthoxymethyl)-3-(naphthalin-2-yl-acetyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes Öl erhalten; MS: 737 (M+H)⁺.

(l) In analoger Weise wie in Beispiel 73 (d) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(2-morpholin-4-yl-äthoxymethyl)-3-(naphthalin-2-yl-acetyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester durch Abspaltung der BOC-Schutzgruppe mittels

wasserfreiem Zinkbromid in Methylenchlorid das 1-[(3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(2-morpholin-4-yl-äthoxymethyl)-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthanon als gelbes Öl erhalten; MS: 637 (M+H)⁺.

5

Beispiel 102

(a) 0.30 g (0.5 mMol) (3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-yl-acetyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 100 (c)] und 0.071 g (0.5 mMol) 3-(Aminooxy)propionsäure hydrochlorid [J. Am. Chem. Soc. 77, 2345 (1955)] wurden in 3 ml Pyridin
10 während 18 Stunden unter Argon bei 60° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf auf Eiswasser gegossen, mit verdünnter Salzsäure auf pH 3 gestellt, dann das Produkt 3 mal mit Essigester extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit
15 destilliertem Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei erhielt man 0.018 g (5 % d. Th.) eines Gemisches des (E)- und (Z)-(3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[1-(2-carboxy-äthoxyimino)-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-
20 1-carbonsäure tert-butylesters als hellgelbes Öl [MS: 681 (M+H)⁺] und 0.21 g (69 % d. Th.) eines Gemisch des (E)- und (Z)-(3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(1-hydroxyimino-2-naphthalin-2-yl-äthyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Öl; MS: 609 (M+H)⁺.

25 (b) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde aus dem Gemisch des (E)- und (Z)-(3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[1-(2-carboxy-äthoxyimino)-2-naphthalin-2-yl-äthyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters durch Abspaltung der BOC Schutzgruppe mit Chlorwasserstoff in Dioxan ein Gemisch der (E)- und (Z)-3-(1-
30 [(3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthylidenaminooxy)-propionsäure als amorpher, beiger Schaum erhalten [MS: 581 (M+H)⁺]

und aus dem Gemisch des (E)- und (Z)-(3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(1-hydroxyimino-2-naphthalin-2-yl-äthyl)-piperidin-
35 1-carbonsäure tert-butylesters durch Abspaltung der BOC

Schutzgruppe mit Chlorwasserstoff in Methanol ein Gemisch des (E)- und (Z)-1-[(3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthanon oxims als farbloser Festkörper; MS: 509 (M+H)⁺.

5

Beispiel 103

(a) 0.15 g (0.22 mMol) des Gemisches des (E)- und (Z)-(3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(1-methoxycarbonyl-methoxyimino-2-naphthalin-2-yl-äthyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 90 (p)] wurden in 10 ml Methanol gelöst, mit 1.3 ml 3.1 molarer
10 Salzsäure in Methanol (4 mMol) versetzt und das Reaktionsgemisch während 7 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 ml (9 mMol) Natronlauge (28%) bei 5° C wurde das Reaktionsgemisch während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zutropfen von 0.7 ml (8.75 mMol) Salzsäure (37%) wurde der pH-Wert der
15 Reaktionslösung auf 1 gestellt, filtriert und das Lösungsmittel im Hochvakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in 5 ml Aethanol abs. suspendiert, filtriert und das Filtrat eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak-Lösung (25%) chromatographiert. Dabei erhielt man 0.059 g
20 (47% d. Th.) eines Gemisches der (E)- und (Z)-1-[(3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthyliden-aminooxy)-essigsäure als amorphem, beigen Schaum; MS: 567 (M+H)⁺.

Beispiel 104

Die folgenden Verbindungen wurden erhalten, indem, analog Beispiel
25 1 (g), durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (n)] die entsprechenden BOC-Derivate synthetisiert wurden, die ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in die Abspaltungsreaktion der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol, analog Beispiel
30 22 (l), oder mittels Zinkbromid in Methylenchlorid, analog Beispiel 10 (b), eingesetzt wurden:

- 1) - Durch Alkylierung mit 4-Trifluormethyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das

(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-trifluormethyl-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 500 (M+H)⁺;

2) - durch Alkylierung mit 4-Fluor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-fluor-benzyloxy)-piperidin
5 Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 450 (M+H)⁺;

3) - durch Alkylierung mit 2-Chlor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-benzyloxy)-piperidin
10 Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 466 (M)⁺;

4) - durch Alkylierung mit 4-Brom-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-brom-benzyloxy)-piperidin
Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 510 (M)⁺;

5) - durch Alkylierung mit 3-Brom-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-brom-benzyloxy)-piperidin
15 Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 511 (M+H)⁺;

6) - durch Alkylierung mit 4-Iod-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-iod-benzyloxy)-piperidin
20 Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 558 (M+H)⁺;

7) - durch Alkylierung mit 2-Trifluormethyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-trifluormethyl-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 500 (M+H)⁺;

8) - durch Alkylierung mit 3,5-Dimethyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,5-dimethyl-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 460 (M+H)⁺;

9) - durch Alkylierung mit 2,4-Dimethyl-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das

(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,4-dimethyl-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 460 (M+H)⁺;

5 10) - durch Alkylierung mit 4-Methyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-methyl-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 446 (M+H)⁺;

10 11) - durch Alkylierung mit 4-Isopropyl-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-isopropyl-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 474 (M+H)⁺;

12) - durch Alkylierung mit 4-tert-Butyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-tert-butyl-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 488 (M+H)⁺;

15 13) - durch Alkylierung mit 2-Methoxy-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-methoxy-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 462 (M+H)⁺;

20 14) - durch Alkylierung mit 2-Fluor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-fluor-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 450 (M+H)⁺;

25 15) - durch Alkylierung mit 2-Fluor-6-trifluormethyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-fluor-6-trifluormethyl-benzyloxy)-piperidin hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 518 (M+H)⁺;

30 16) - durch Alkylierung mit 2-Brom-5-fluor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-brom-5-fluor-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 528 (M)⁺;

- 17) - durch Alkylierung mit 4-Fluor-3-trifluormethyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-fluor-3-trifluormethyl-benzoyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS :
5 518 (M+H)⁺;
- 18) - durch Alkylierung mit 3,5-Di-trifluormethyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,5-bis-trifluormethyl-benzoyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 568 (M+H)⁺;
- 10 19) - durch Alkylierung mit 2-Fluor-3-methyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-fluor-3-methyl-benzoyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 464 (M+H)⁺;
- 15 20) - durch Alkylierung mit 2-Fluor-4-trifluormethyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-fluor-4-trifluormethyl-benzoyloxy)-piperidin Hydrochlorid als gelbliches Öl; MS : 518 (M+H)⁺;
- 20 21) - durch Alkylierung mit 2-Fluor-5-trifluormethyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-fluor-5-trifluormethyl-benzoyloxy)-piperidin Hydrochlorid als gelbliches Öl; MS : 518 (M+H)⁺;
- 25 22) - durch Alkylierung mit 4-Fluor-2-trifluormethyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-fluor-2-trifluormethyl-benzoyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 518 (M+H)⁺;
- 30 23) - durch Alkylierung mit 3,5-Dichlor-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,5-dichlor-benzoyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 500 (M)⁺;

- 24) - durch Alkylierung mit 2,4-Dichlor-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,4-dichlor-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 500 (M)+;
- 5 25) - durch Alkylierung mit 2-Brom-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-brom-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 510 (M)+;
- 10 26) - durch Alkylierung mit 2,6-Dichlor-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,6-dichlor-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 500 (M+H)+;
- 15 27) - durch Alkylierung mit 3-Fluor-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-fluor-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 450 (M+H)+;
- 20 28) - durch Alkylierung mit 6-Chlor-2-fluor-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-6-fluor-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 484 (M)+;
- 25 29) - durch Alkylierung mit 2-Iod-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-iod-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 558 (M+H)+;
- 30 30) - durch Alkylierung mit 3,4-Difluor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,4-difluor-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 468 (M+H)+;
- 31) - durch Alkylierung mit 2,3-Difluor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,3-difluor-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 468 (M+H)+;

- 32) - durch Alkylierung mit 2,5-Difluor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,5-difluor-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 468 (M+H)⁺;
- 5 33) - durch Alkylierung mit 2,6-Difluor-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,6-difluor-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 468 (M+H)⁺;
- 10 34) - durch Alkylierung mit 2,4-Difluor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluor-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 468 (M+H)⁺;
- 15 35) - durch Alkylierung mit 3,5-Difluor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,5-difluor-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 468 (M+H)⁺;
- 20 36) - durch Alkylierung mit 4-Brommethyl-benzoesäuremethylester, Verseifung des Methylesters während der wässerigen Aufarbeitung und anschliessende Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das 4-((3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-benzoesäure Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 476 (M+H)⁺;
- 25 37) - durch Alkylierung mit 1-Brommethyl-4-trifluormethoxy-benzol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-trifluormethoxy-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 516 (M+H)⁺;
- 30 38) - durch Alkylierung mit 3-Brommethyl-benzonitril und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das 3-((3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-benzonitril Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 457 (M+H)⁺;
- 39) - durch Alkylierung mit 4-Brom-2-fluor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das

(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 529 (M+H)⁺;

40) - durch Alkylierung mit 3-Chlor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-chlor-benzyloxy)-piperidin
5 Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 466 (M+H)⁺;

41) - durch Alkylierung mit 3-Chlor-2-fluor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-chlor-2-fluor-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 484 (M+H)⁺;
10

42) - durch Alkylierung mit 3,5-Dibrom-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,5-dibrom-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 590 (M+H)⁺;

43) - durch Alkylierung mit 2,5-Dimethoxy-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,5-dimethoxy-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 492 (M+H)⁺;
15

44) - durch Alkylierung mit 2-Methy-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-methyl-benzyloxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 446 (M+H)⁺;
20

45) - durch Alkylierung mit 3-Brommethyl-pyridin und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das 3-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-pyridin als farbloses Öl; R_f : 0.08 (SiO₂, Methylenchlorid:Methanol=98:2, extrahiert gegen 5 Vol-% gesättigten Ammoniak).
25

46) - durch Alkylierung mit 4-Methylthio-benzylchlorid [J.Org.Chem. (1988), 53(3), 561-569] und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-methylsulfanyl-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 478 (M+H)⁺;
30

- 47) - durch Alkylierung mit 5-Chlormethyl-benzo[1,3]dioxol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethoxy)-4-[4-(3-benzyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin Hydrobromid als farbloses Öl; MS : 476 (M+H)⁺;
- 48) - durch Alkylierung mit 4-Methoxy-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-methoxy-benzyloxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 462 (M+H)⁺;
- 49) - durch Alkylierung mit 3,4,5-Trimethoxy-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,4,5-trimethoxy-benzyloxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 522 (M+H)⁺;
- 50) - durch Alkylierung mit 4-Methoxy-3-methyl-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-methoxy-3-methyl-benzyloxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 476 (M+H)⁺;
- 51) - durch Alkylierung mit 3,5-Dimethoxy-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,5-dimethoxy-benzyloxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 492 (M+H)⁺;
- 52) - durch Alkylierung mit 2,3,5,6-Tetramethyl-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,3,5,6-tetramethyl-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 488 (M+H)⁺;
- 53) - durch Alkylierung mit 3-Methyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-methyl-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 446 (M+H)⁺;
- 54) - durch Alkylierung mit 4-Chlor-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-chlor-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 466 (M+H)⁺.

Beispiel 105

Die folgenden Verbindungen wurden erhalten, indem, analog Beispiel 12 (b), durch Umsetzung der entsprechenden Benzylbromide mit 3 Äquivalenten der jeweiligen Alkoholate die entsprechenden BOC-Derivate synthetisiert wurden, die ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in die Abspaltungsreaktion der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol, analog Beispiel 22 (l), oder mittels Zinkbromid in Methylenchlorid, analog Beispiel 10 (b), eingesetzt wurden:

- 1) - Durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-brommethyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Äthanol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxymethyl-benzyloxy)-piperidin, MS : 490 (M+H)⁺, und das [3-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-phenyl]-methanol, MS : 479 (M+NH₄)⁺, jeweils als farbloses Öl;
- 2) - durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-brommethyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Cyclobutyl-methanol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-cyclobutylmethoxymethyl-benzyloxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 530 (M+H)⁺;
- 3) - durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-brommethyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 3-Phenyl-propan-1-ol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[3-(3-phenyl-propoxymethyl)-benzyloxy]-piperidin als farbloses Öl; MS : 580 (M+H)⁺;
- 4) - durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-brommethyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 3,3-Dimethyl-butan-1-ol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-

Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[3-(3,3-dimethyl-butoxymethyl)-benzyloxy]-piperidin als farbloses Öl; MS : 546 (M+H)⁺;

5) - durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-brommethyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Pyridin-3-yl-methanol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das 3-[3-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-benzyloxymethyl]-pyridin als farbloses Öl; MS : 553 (M+H)⁺;

6) - durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-brommethyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Pyridin-4-yl-methanol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das 4-[3-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-benzyloxymethyl]-pyridin als farbloses Öl; MS : 553 (M+H)⁺;

7) - durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-brommethyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Pyridin-2-yl-äthanol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das 2-[2-[3-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-benzyloxy]-äthyl]-pyridin als farbloses Öl; MS : 567 (M+H)⁺;

8) - durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-brommethyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Cyclobutyl-methanol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-cyclobutylmethoxymethyl-benzyloxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 530 (M+H)⁺;

9) - durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-brommethyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 3-Phenyl-propan-1-ol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[4-(3-phenyl-propoxymethyl)-benzyloxy]-piperidin als farbloses Öl; MS : 580 (M+H)⁺;

10) - durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-brommethyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-

butylesters mit 3,3-Dimethyl-butan-1-ol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-[4-(3,3-dimethyl-butoxymethyl)-benzyloxy]-piperidin als farbloses Öl; MS : 546 (M+H)⁺;

5 11) - durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-brommethyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Pyridin-3-yl-methanol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das 3-[4-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-benzyloxymethyl]-pyridin als farbloses Öl; MS : 553 (M+H)⁺;

10 12) - durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-brommethyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Pyridin-4-yl-methanol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das 4-[4-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-benzyloxymethyl]-pyridin als farbloses Öl; MS : 553 (M+H)⁺;

15 13) - durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-brommethyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Pyridin-2-yl-äthanol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das 2-[2-[4-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-benzyloxy]-äthyl]-pyridin als farbloses Öl; MS : 567 (M+H)⁺;

20 14) - durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-brommethyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 3-Phenyl-propan-1-ol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-[2-(3-phenyl-propoxymethyl)-benzyloxy]-piperidin als farbloses Öl; MS : 580 (M+H)⁺;

25 15) - durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-brommethyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 3,3-Dimethyl-butan-1-ol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-[2-(3,3-dimethyl-butoxymethyl)-benzyloxy]-piperidin als farbloses Öl; MS : 546 (M+H)⁺;

30

16) - durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-brommethyl-benzyl-oxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Pyridin-3-yl-methanol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das 3-[2-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxy-methyl]-benzyl-oxy-methyl]-pyridin als farbloses Öl; MS : 553 (M+H)⁺;

17) - durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-brommethyl-benzyl-oxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Pyridin-4-yl-methanol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das 4-[2-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxy-methyl]-benzyl-oxy-methyl]-pyridin als farbloses Öl; MS : 553 (M+H)⁺;

18) - durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-brommethyl-benzyl-oxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Pyridin-2-yl-äthanol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das 2-[2-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxy-methyl]-benzyl-oxy]-äthyl-pyridin als farbloses Öl; MS : 567 (M+H)⁺.

19) - durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-brommethyl-benzyl-oxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Cyclobutyl-methanol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-cyclobutylmethoxymethyl-benzyl-oxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 530 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Benzylbromide wurden durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (n)] mit dem entsprechenden Bis-brommethyl-benzol in analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, jedoch unter Verwendung von 4 Äquivalenten Dibromid und durch vorsichtiges Hydrolysieren der Reaktionslösung mit eiskalter Natriumbicarbonat-Lösung, hergestellt:

(a) - mit 1,3-Bis-brommethyl-benzol der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-brommethyl-benzyl-oxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Harz; MS : 624, 626 (M+H)⁺;

- (b) - mit 1,4-Bis-brommethyl-benzol der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-brommethyl-benzoyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbliches Öl; MS : 643, 645 (M+NH₄)⁺;
- (c) - mit 1,2-Bis-brommethyl-benzol der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-brommethyl-benzoyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 624, 626 (M+H)⁺.

Beispiel 106

Die folgenden Verbindungen wurden erhalten, indem, analog Beispiel 1 (g), durch Umsetzung der entsprechenden Benzylbromide mit 3 Äquivalenten der jeweiligen Alkoholate die entsprechenden BOC-Derivate synthetisiert wurden, die, soweit nicht anders bemerkt, ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in die Abspaltungsreaktion der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol, analog Beispiel 22 (l), eingesetzt wurden:

- 1) - Durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(6-brommethyl-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit (RS)-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methanol und anschliessend gleichzeitige Abspaltung der BOC- und der Dioxolan-Gruppe das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[6-[(RS)-2,3-dihydroxy-propoxymethyl]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidins als farbloses Öl; MS : 586 (M+H)⁺.
- 2) - Durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(7-brommethyl-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit (RS)-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methanol und anschliessend gleichzeitige Abspaltung der BOC- und der Dioxolan-Gruppe das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[7-[(RS)-2,3-dihydroxy-propoxymethyl]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidins als farbloses Öl; MS : 586 (M+H)⁺.
- 3) - Durch Umsetzung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(7-brommethyl-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit rac-2-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-1-äthanol das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[7-[2-[(RS)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxymethyl]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl esters

[farbloses Öl, MS:740 (M+H)⁺] und der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(7-dimethylaminomethyl-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester [Nebenprodukt, farbloses Öl, MS: 639 (M)⁺]. Gleichzeitige Abspaltung der BOC- und der
5 Tetrahydropyranyl-Gruppe des Hauptproduktes ergab das 2-(7-((3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-naphthalin-2-ylmethoxy)-äthanol als farbloses Öl; MS: 556 (M+H)⁺.
Abspaltung der BOC-Gruppe des Nebenproduktes das (7-((3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-naphthalin-2-ylmethyl)-dimethyl-amin als farbloses Öl; MS: 539 (M+H)⁺.
10

4) - Durch Umsetzung des Gemisches des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(8-brommethyl-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters und des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(7-brommethyl-naphthalin-1-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit (RS)-(2,2-Dimethyl-
15 [1,3]dioxolan-4-yl)-methanol und anschliessend gleichzeitige Abspaltung der BOC- und der Dioxolan-Gruppe das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[8-[(RS)-2,3-dihydroxy-propoxymethyl]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidins und
20 des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[7-[(RS)-2,3-dihydroxy-propoxymethyl]-naphthalin-1-ylmethoxy]-piperidins als farbloses Öl; MS: 586 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Naphthylmethylbromide wurden durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-
25 hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (n)] mit dem entsprechenden Bis-brommethyl-naphthalin in analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, jedoch unter Verwendung von 4 Äquivalenten Dibromid und durch vorsichtiges Hydrolysieren der Reaktionslösung mit eiskalter Natriumbicarbonat-Lösung, hergestellt:

30 (a) - mit 2,6-Bis-brommethyl-naphthalin [J.Chem.Soc. (1961), 3741-3748] der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(6-brommethyl-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 675 (M+H)⁺;

35 (b) - mit 2,7-Bis-brommethyl-naphthalin [J.Am.Chem.Soc. (1979), 101 (15), 4259-4267] der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(7-

brommethyl-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 675 (M+H)⁺;

- (c) - mit 1,7-Bis-brommethyl-naphthalin [Chem. Ber. 91, 1981 (1958)] das Gemisch des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(8-brommethyl-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters und des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(7-brommethyl-naphthalin-1-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Öl; MS : 675 (M+H)⁺.

Beispiel 107

- 10 Die folgenden Verbindungen wurden erhalten, indem, analog Beispiel 1 (g), durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 57 (c)] die entsprechenden BOC-Derivate synthetisiert wurden, die ohne weitere Reinigung und
- 15 Charakterisierung in die Abspaltungsreaktion der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol, analog Beispiel 22 (l), eingesetzt wurden:

- 1) - Durch Alkylierung mit 4-Fluor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-[4-[3-(4-Fluor-benzoyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als
- 20 farbloses Öl; MS : 500 (M+H)⁺;
- 2) - durch Alkylierung mit 2-Chlor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Chlor-benzoyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 516 (M)⁺;
- 25 3) - durch Alkylierung mit 2,3,4,5,6-Pentafluor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2,3,4,5,6-pentafluor-benzoyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin als farbloses Öl; MS : 572 (M+H)⁺;
- 30 4) - durch Alkylierung mit 4-Brom-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-[4-[3-(4-Brom-benzoyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid

- 5) - durch Alkylierung mit 3-Brom-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(3-Brom-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 560 (M)+;
- 5 6) - durch Alkylierung mit 4-Iod-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(4-Iod-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 608 (M+H)+;
- 10 7) - durch Alkylierung mit 2-Trifluormethyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-trifluormethyl-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 550 (M+H)+;
- 15 8) - durch Alkylierung mit 3-Trifluormethyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(3-trifluormethyl-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 550 (M+H)+;
- 20 9) - durch Alkylierung mit 4-Trifluormethyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(4-trifluormethyl-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 550 (M+H)+;
- 10) - durch Alkylierung mit 2-Fluor-benzylbromid-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Fluor-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 500 (M+H)+;
- 25 11) - durch Alkylierung mit 2-Methyl-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Methyl-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 496 (M+H)+;
- 30 12) - durch Alkylierung mit 3,5-Dimethyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(3,5-Dimethyl-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 510 (M+H)+;

- 13) - durch Alkylierung mit 3-Methoxy-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(3-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 512 (M+H)⁺;
- 5 14) - durch Alkylierung mit 4-Isopropyl-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(4-Isopropyl-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 524 (M+H)⁺;
- 10 15) - durch Alkylierung mit 2,4-Dimethyl-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2,4-Dimethyl-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 510 (M+H)⁺;
- 15 16) - durch Alkylierung mit 4-Methyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(4-Methyl-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 496 (M+H)⁺;
- 20 17) - durch Alkylierung mit 4-tert-Butyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(4-tert-Butyl-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 538 (M+H)⁺;
- 25 18) - durch Alkylierung mit 2,3,5,6-Tetramethyl-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2,3,5,6-tetramethyl-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 538 (M+H)⁺;
- 30 19) - durch Alkylierung mit 3,5-Dichlor-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(3,5-Dichlor-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 550 (M+H)⁺;
- 20) - durch Alkylierung mit 2,4-Dichlor-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2,4-Dichlor-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 550 (M+H)⁺;

- 21) - durch Alkylierung mit 2,6-Dichlor-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2,6-Dichlor-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 550 (M+H)⁺;
- 5 22) - durch Alkylierung mit 2,5-Dichlor-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2,5-Dichlor-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 550 (M+H)⁺;
- 10 23) - durch Alkylierung mit 2-Chlor-6-fluor-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Chlor-6-fluor-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 534 (M+H)⁺;
- 15 24) - durch Alkylierung mit 2-Iod-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Iodo-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 608 (M+H)⁺;
- 20 25) - durch Alkylierung mit 2-Brom-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Brom-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 560 (M+H)⁺;
- 25 26) - durch Alkylierung mit 4-Chlor-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(4-Chlor-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 517 (M+H)⁺;
- 27) - durch Alkylierung mit 4-Methylthio-benzylchlorid [J.Org.Chem. (1988), 53(3), 561-569] und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(4-Methylsulfanyl-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 528 (M+H)⁺;
- 30 28) - durch Alkylierung mit einem Gemisch von 3- und 4-Vinyl-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das Gemisch des (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(3- und 4-vinyl-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin Hydrochlorids als farbloses Öl; MS : 508 (M+H)⁺;

- 29) - durch Alkylierung mit 4-Methoxy-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(4-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 512 (M+H)⁺;
- 5 30) - durch Alkylierung mit 2,4-Dimethoxy-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2,4-Dimethoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 542 (M+H)⁺;
- 10 31) - durch Alkylierung mit 3,4,5-Trimethoxy-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(3,4,5-trimethoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 572 (M+H)⁺;
- 15 32) - durch Alkylierung mit 5-Chlormethyl-benzo[1.3]dioxol und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 526 (M+H)⁺;
- 20 33) - durch Alkylierung mit 3-Chlor-4-methoxy-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(3-Chlor-4-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 546 (M+H)⁺;
- 25 34) - durch Alkylierung mit 3-Methyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(3-Methyl-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 496 (M+H)⁺;
- 30 35) - durch Alkylierung mit 3-Fluor-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(3-Fluor-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS: 500 (M+H)⁺;
- 36) - durch Alkylierung mit 2-Methoxy-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 512 (M+H)⁺;

37) - durch Alkylierung mit 2,5-Dimethyl-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2,5-Dimethyl-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 510 (M+H)⁺;

- 5 38) - durch Alkylierung mit 4-Äthyl-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(4-Äthyl-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS: 510 (M+H)⁺;

Beispiel 108

- 10 Die folgenden Verbindungen wurden erhalten, indem, analog Beispiel 44 (e), durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Hydroxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters die entsprechenden BOC-Derivate synthetisiert wurden, die ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in die
- 15 Abspaltungsreaktion der BOC-Gruppe mittels Zinkbromid in Methylenchlorid, analog Beispiel 10 (b), eingesetzt wurden:

- 1) - Durch Alkylierung mit 1-Brom-propan und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-propoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin Hydrobromid als farbloses Öl; MS: 540 (M+H)⁺;
- 20 2) - durch Alkylierung mit 1-Brom-butan und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Butoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrobromid als farbloses Öl; MS : 554 (M+H)⁺;
- 25 3) - durch Alkylierung mit Brommethyl-cyclopropan und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Cyclopropylmethoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrobromid als farbloses Öl; MS : 552 (M+H)⁺;
- 30 4) - durch Alkylierung mit Äthyljodid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Äthoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrobromid als farbloses Öl; MS : 526 (M+H)⁺;

- 5) - durch Alkylierung mit Brommethyl-cyclobutan und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Cyclobutylmethoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrobromid als farbloses Öl; MS : 566 (M+H)⁺;
- 5 6) - durch Alkylierung mit Isobutylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Isobutoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrobromid als farbloses Öl; MS: 554 (M+H)⁺;
- 10 7) - durch Alkylierung mit Benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Benzoyloxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrobromid als farbloses Öl; MS: 588 (M+H)⁺;
- 15 8) - durch Alkylierung mit 4-Brom-1-buten und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-But-3-enyloxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrobromid als farbloses Öl; MS : 552 (M+H)⁺;
- 20 9) - durch Alkylierung mit Allylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Allyloxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrobromid als farbloses Öl; MS : 538 (M+H)⁺;
- 10) - durch Alkylierung mit Brom-cyclopropan und Abspaltung der BOC-Gruppe das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Cyclopropyloxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrobromid als farbloses Öl; MS : 538 (M+H)⁺.
- 25 Der als Ausgangssubstanz eingesetzte (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Hydroxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde wie folgt erhalten:
- (a) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Hydroxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 57 (c)] mit 1-Chlormethyl-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-benzol [Beispiel 17 (c)] der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-[2-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-benzyloxy]-propoxy]-phenyl}-
- 30

piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 746 (M+NH₄)⁺.

- (b) Eine Lösung von 50 mg (0.069 mMol) 3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-{3-[2-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzyloxy]-propoxy}-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 0.5 ml Methanol wurde unter Argon auf 0 °C abgekühlt und mit 69 µl (0.138 mMol) einer 2 N Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol versetzt. Anschließend ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und eine Stunde weiterrühren. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit einem 95:5-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol (extrahiert gegen 5 Vol-% gesättigten Ammoniak) versetzt und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 3:1-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 33.1 mg (81 % d.Th.) (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Hydroxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 598 (M+H)⁺.

Beispiel 109

- Durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol, analog Beispiel 22 (1), oder mittels Zinkbromid in Methylenchlorid, analog Beispiel 10 (b), wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 638 (M+H)⁺;
- 2) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-ol als farbloses Öl; MS : 498 (M+H)⁺;
- 3) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-

butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Wachs; MS : 758 (M+H)⁺;

- 4) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-ol als farbloses Öl; MS : 558 (M+H)⁺;
- 5) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(2,4-dichlor-benzoyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(2,4-dichlor-benzoyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 676 (M+H)⁺;
- 6) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,4-dichlor-benzoyloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,4-dichlor-benzoyloxy)-piperidin-5-ol Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 516 (M+H)⁺;
- 7) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(2,5-difluor-benzoyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(2,5-difluor-benzoyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 610 (M+H)⁺;
- 8) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,5-difluor-benzoyloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,5-difluor-benzoyloxy)-piperidin-5-ol Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 484 (M+H)⁺;
- 9) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-carboxy-benzoyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-carboxy-benzoyloxy)-piperidin Hydrochlorid als

farbloses Öl; , R_f : 0.63 (SiO₂, Methylenchlorid:Methanol=95:5, extrahiert gegen 5 vol% gesättigte wässrige Ammoniaklösung);

- 10 10) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-carboxy-benzylloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester
mittels Chlorwasserstoff in Methanol das 4-[4-(3RS,4SR,5SR)-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-piperidin-3-yloxymethyl]-benzoesäure Hydrochlorid als farbloses Öl; R_f : 0.30 (SiO₂, Methylenchlorid:Methanol=9:1, extrahiert gegen 5 vol% gesättigte wässrige Ammoniaklösung);
- 10 11) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(2,4-difluor-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(2,4-difluor-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 610 (M+H)⁺;
- 15 12) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluor-benzylloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluor-benzylloxy)-piperidin-5-ol Hydrochlorid als farbloses Öl; R_f : 0.28 (SiO₂, Methylenchlorid:Methanol= 9:1, extrahiert gegen 5 vol% gesättigte wässrige Ammoniaklösung);
- 20 13) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-chlor-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-chlor-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 606 (M+H)⁺;
- 25 14) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-chlor-benzylloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-chlor-benzylloxy)-piperidin-5-ol Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 482 (M+H)⁺;
- 30 15) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3,4-dichlor-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-

phenyl]-3,5-bis-(3,4-dichlor-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 676 (M+H)⁺;

16) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,4-dichlor-benzyloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4SR,5SR)-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,4-dichlor-benzyloxy)-piperidin-5-ol Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 516 (M+H)⁺;

17) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3,5-dichlor-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3,5-dichlor-benzyloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 676 (M+H)⁺;

18) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,5-dichlor-benzyloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,5-dichlor-benzyloxy)-piperidin-5-ol Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 516 (M+H)⁺;

19) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3-chlor-2-fluor-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3-chlor-2-fluor-benzyloxy)-piperidin als farbloses Öl; MS: 642 (M+H)⁺;

20) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-chlor-2-fluor-benzyloxy)-piperidin-5-ol Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 500 (M+H)⁺;

21) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 640 (M+H)⁺;

- 22) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-5-ol
5 Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 499 (M+H)⁺;
- 23) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-äthyl-benzyl-oxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-äthyl-benzyl-oxy)-piperidin als farbloses Öl;
10 MS : 594 (M+H)⁺;
- 24) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-äthyl-benzyl-oxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-äthyl-benzyl-oxy)-piperidin-5-ol als
15 farbloses Öl; MS : 476 (M+H)⁺;
- 25) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-vinyl-benzyl-oxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-vinyl-benzyl-oxy)-piperidin als farbloses Öl;
20 MS : 590 (M+H)⁺;
- 26) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(4-vinyl-benzyl-oxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-vinyl-benzyl-oxy)-piperidin-5-ol als
25 farbloses Öl; MS : 474 (M+H)⁺;
- 27) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-methoxy-benzyl-oxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-methoxy-benzyl-oxy)-piperidin als farbloses
30 Öl; MS : 598 (M+H)⁺;
- 28) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(4-methoxy-benzyl-oxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4SR,5SR)-4-

[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-methoxy-benzylloxy)-piperidin-5-ol
als farbloses Öl; MS : 478 (M+H)⁺;

29) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-
(3,4,5-trimethoxy-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester
5 mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-
propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3,4,5-trimethoxy-benzylloxy)-piperidin als
farbloses Öl; MS : 718 (M+H)⁺;

30) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-5-
hydroxy-3-(3,4,5-trimethoxy-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-
10 butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4SR,5SR)-4-
[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,4,5-trimethoxy-benzylloxy)-
piperidin-5-ol als farbloses Öl; MS : 538 (M+H)⁺;

31) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3,5-
dimethoxy-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels
15 Zinkbromid in Methylenchlorid das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-
propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3,5-dimethoxy-benzylloxy)-piperidin als
farbloses Öl; MS : 658 (M+H)⁺;

32) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,5-
dimethoxy-benzylloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester
20 mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-
Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,5-dimethoxy-benzylloxy)-piperidin-5-ol
als farbloses Öl; MS : 508 (M+H)⁺;

33) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-
trifluormethoxy-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester
25 mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-
propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-trifluormethoxy-benzylloxy)-piperidin als
farbloses Öl; MS : 706 (M+H)⁺;

34) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-5-
hydroxy-3-(4-trifluormethoxy-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-
30 butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4SR,5SR)-4-
[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-trifluormethoxy-benzylloxy)-
piperidin-5-ol als farbloses Öl; MS : 532 (M+H)⁺;

- 35) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-methylsulfanyl-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-methylsulfanyl-benzylloxy)-piperidin als
5 farbloses Öl; MS : 630 (M+H)⁺;
- 36) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(4-methylsulfanyl-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-methylsulfanyl-benzylloxy)-
10 piperidin-5-ol als farbloses Öl; MS : 494 (M+H)⁺;
- 37) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-isopropyl-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-isopropyl-benzylloxy)-piperidin als farbloses
15 Öl; MS : 622 (M+H)⁺;
- 38) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(4-isopropyl-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-isopropyl-benzylloxy)-piperidin-5-ol
20 als farbloses Öl; MS : 490 (M+H)⁺;
- 39) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3-chlor-4-methoxy-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3-chlor-4-methoxy-benzylloxy)-piperidin als
25 farbloses Öl; MS : 666 (M+H)⁺;
- 40) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-chlor-4-methoxy-benzylloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-chlor-4-methoxy-benzylloxy)-
30 piperidin-5-ol als farbloses Öl; MS : 512 (M+H)⁺;
- 41) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-methoxy-3-methyl-benzylloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-

propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-methoxy-3-methyl-benzyloxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 626 (M+H)⁺;

- 42) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(4-methoxy-3-methyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-methoxy-3-methyl-benzyloxy)-piperidin-5-ol als farbloses Öl; MS : 492 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt erhalten:

- 10 In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurden durch Alkylierung des (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-dihydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters unter Verwendung von einem Äquivalent eines benzyllischen Halogenides in etwa gleichen Mengenanteilen unverändertes Ausgangsmaterial sowie die
15 entsprechenden mono- und dialkylierten BOC-Derivate erhalten. Diese Gemische wurden anschließend mittels Chromatographie aufgetrennt:

- (a) - Durch Alkylierung mit 2-Brommethyl-naphthalin der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 739 (M+H)⁺, und der
20 (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 598 (M+H)⁺, jeweils als farbloser Festkörper;

- (b) - durch Alkylierung mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin [J.Org.Chem. (1983), 48(19),3265-3268] der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 876 (M+H)⁺, als farbloser
25 Schaum und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 659 (M+H)⁺, als farbloses Öl;

- (c) - durch Alkylierung mit 2,4-Dichlor-benzylchlorid der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(2,4-dichlor-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, R_f : 0.83 (SiO₂,
30 Methylenchlorid:Essigsäure-äthylester=8:2), und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,4-dichlor-benzyloxy)-5-hydroxy-

piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, R_f : 0.30 (SiO_2 , Methylenchlorid:Essigsäureäthylester=8:2), jeweils als farbloses Öl;

5 (d) - durch Alkylierung mit 2,5-Difluor-benzylbromid der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(2,5-difluor-benzoyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 727 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,5-difluor-benzoyloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, R_f : 0.26 (SiO_2 , Methylenchlorid:Essigsäure-äthylester=8:2), jeweils als farbloses Öl;

10 (e) - durch Alkylierung mit 4-Brommethyl-benzoesäuremethylester und Verseifung der Methylester während der wässrigen Aufarbeitung der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-carboxy-benzoyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, R_f : 0.18 (SiO_2 , Methylenchlorid:Methanol=9:1), und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-carboxy-benzoyloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, R_f : 0.42 (SiO_2 , Methylenchlorid:Methanol=9:1), jeweils als farbloses Öl;

20 (f) - durch Alkylierung mit 2,4-Difluor-benzylbromid der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(2,4-difluor-benzoyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 727 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluor-benzoyloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, R_f : 0.24 (SiO_2 , Methylenchlorid:Essigsäureäthylester=8:2), jeweils als farbloses Öl;

25 (g) - durch Alkylierung mit 4-Chlor-benzylchlorid der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-chlor-benzoyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 724 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-chlor-benzoyloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS: 582 ($\text{M}+\text{H}$)⁺,
30 jeweils als farbloses Öl;

(h) - durch Alkylierung mit 3,4-Dichlor-benzylchlorid der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3,4-dichlor-benzoyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 793 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,4-dichlor-

benzyloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, R_f : 0.55 (SiO_2 , Methylenchlorid:Essigsäureäthylester=8:2), jeweils als farbloses Öl;

5 (i) - durch Alkylierung mit 3,5-Dichlor-benzylchlorid der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3,5-dichlor-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 793 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,5-dichlor-benzyloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 634 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, jeweils als farbloses Öl;

10 (j) - durch Alkylierung mit 3-Chlor-2-fluor-benzylbromid der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3-chlor-2-fluor-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 760 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, R_f :
15 0.54 (SiO_2 , Methylenchlorid:Essigsäureäthylester=8:2), jeweils als farbloses Öl;

(k) - durch Alkylierung mit 7-Brommethyl-chinolin Hydrobromid [J.Am.Chem.Soc. 77, 1054(1955)], unter Verwendung von entsprechend mehr Natriumhydrid, der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-
20 phenyl]-3,5-bis-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 740 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 599 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, R_f : 0.35 (SiO_2 , Methylenchlorid:Essigsäureäthylester=2:3), jeweils als farbloses Öl;

25 (l) - durch Alkylierung mit 4-Äthyl-benzylchlorid der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-äthyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 711 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-äthyl-benzyloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, R_f : 0.30 (SiO_2 ,
30 Methylenchlorid:Essigsäureäthylester=8:2), jeweils als farbloses Öl;

(m) - durch Alkylierung mit 4-Vinyl-benzylchlorid der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-vinyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 707 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(4-vinyl-

benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, R_f : 0.30 (SiO_2 , Methylenchlorid:Essig-säureäthylester=8:2), jeweils als farbloses Öl;

(n) - durch Alkylierung mit 4-Methoxy-benzylchlorid der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-methoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 715 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(4-methoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 595 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, jeweils als farbloses Öl;

(o) - durch Alkylierung mit 3,4,5-Trimethoxy-benzylchlorid der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3,4,5-trimethoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 835 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(3,4,5-trimethoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS: 655 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, jeweils als farbloses Öl;

(p) - durch Alkylierung mit 3,5-Dimethoxy-benzylchlorid der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3,5-dimethoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 775 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3,5-dimethoxy-benzyloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 625 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, jeweils als farbloses Öl;

(q) - durch Alkylierung mit 4-Trifluormethoxy-benzylbromid der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-trifluormethoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 823 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(4-trifluormethoxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, R_f : 0.32 (SiO_2 , Methylenchlorid:Essigsäureäthylester=8:2), jeweils als farbloses Öl;

(r) - durch Alkylierung mit 4-Methylthio-benzylchlorid [J.Org.Chem. (1988), 53(3), 561-569] der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-methylsulfanyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 747 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(4-methylsulfanyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 611 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, jeweils als farbloses Öl;

(s) - durch Alkylierung mit 4-Isopropyl-benzylchlorid der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-isopropyl-benzoyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 739 (M+NH₄)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(4-isopropyl-benzoyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 607 (M+NH₄)⁺, jeweils als farbloses Öl;

(t) - durch Alkylierung mit 3-Chlor-4-methoxy-benzylchlorid der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3-chlor-4-methoxy-benzoyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 784 (M+NH₄)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-chlor-4-methoxy-benzoyloxy)-5-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 630 (M+NH₄)⁺, jeweils als farbloses Öl;

(u) - durch Alkylierung mit 4-Methoxy-3-methyl-benzylchlorid der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-methoxy-3-methyl-benzoyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 743 (M+NH₄)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(4-methoxy-3-methyl-benzoyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 609 (M+NH₄)⁺, jeweils als farbloses Öl.

Der als Ausgangsverbindung eingesetzte (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-dihydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde wie folgt erhalten:

(α) 50.0 g (179 mMol) 1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin [Beispiel 44 (b)] wurden in 500 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Raumtemperatur mit 36.3 ml (322 mMol) 48 prozentiger wässriger Bromwasserstoffsäure versetzt und anschliessend das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der so gebildete Rückstand wurde zweimal mit 500 ml Toluol aufgeschlämmt und erneut eingeeengt, dann in 1500 ml Dioxan und 1200 ml Wasser gelöst, mit 51.6 g (501 mMol) Natriumbromid und 9.3 ml (181 mMol) Brom versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die so erhaltene orangefarbene Lösung wurde anschliessend auf 0° C gekühlt und bei 5° bis 10° C mit 1240 ml 2 N Natronlauge versetzt und für weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch dreimal mit 2 Liter Essigsäureäthylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über

Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei maximal 40° C eingedampft. Dabei wurden 53.64 g (ca. 100% d. Th.) (1RS,6RS)-3-Benzyl-6-(4-methoxy-phenyl)-7-oxa-3-aza-bicyclo[4.1.0]-heptan in Form eines braunen Festkörpers erhalten; MS: 295 (M)⁺.

- 5 (β) 53.44 g (179 mMol) (1RS,6RS)-3-Benzyl-6-(4-methoxy-phenyl)-7-oxa-3-aza-bicyclo[4.1.0]heptan wurden in 980 ml Äther suspendiert und diese Suspension unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss zu 226 ml 1.6 M Methyllithium-Lösung in Diäthyläther (362 mMol) bei Raumtemperatur zugetropft. Anschliessend wurde das
- 10 Reaktionsgemisch während einer Stunden unter Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde es auf 1.5 Liter gesättigte Natriumhydrogen-carbonat-Lösung gegossen und zweimal mit 1.5 Liter Essigsäureäthylester extrahiert, die vereinigten Essigsäureäthylesterphasen mit Wasser gewaschen, über
- 15 Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei maximal 40° C eingedampft. Dabei wurden 52.8 g (ca. 100% d. Th.) (RS)-1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-3-ol in Form eines braunen Öles erhalten; MS: 296 (M+H)⁺.
- (γ) 52.6 g (178 mMol) (RS)-1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,6-
- 20 tetrahydro-pyridin-3-ol wurden in 300 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, portionenweise mit 25 g (ca. 600 mMol) Natriumhydrid-dispersion in Weissöl (55 - 65%) versetzt und das Reaktionsgemisch unter Argon während 1 Stunde auf 50° C erwärmt. Nach dem
- 25 Abkühlen auf 5° C wurde langsam mit 23 ml (285 mMol) Äthyljodid versetzt und eine Stunde ohne Kühlung gerührt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch auf 2 Liter Eiswasser gegossen und dreimal mit 1 Liter Essigsäureäthylester extrahiert. Die vereinigten Essigsäureäthylesterphasen wurden anschliessend mit Wasser gewaschen, über
- 30 Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei maximal 40° C eingedampft. Der dabei erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit Hexan/Essigsäureäthylester (5:1) chromatographiert. Dabei wurden 42.51 g (74% d. Th.) (RS)-1-Benzyl-3-äthoxy-4-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin in Form eines orangefarbenen Öles erhalten; MS: 324 (M)⁺.
- 35 (δ) 42.3 g (131 mMol) (RS)-1-Benzyl-3-äthoxy-4-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin wurden in 500 ml 1,2-Dimethoxyäthan gelöst,

- mit 7.45 g (196 mMol) Natriumborhydrid versetzt und unter Kühlung bei maximal 28° C mit einer Lösung von 44.3 ml (353 mMol) Bortrifluorid-ätherat in 44.3 ml 1,2-Dimethoxyäthan versetzt und das Reaktionsgemisch während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
- 5 Anschliessend wurde unter Kühlung bei maximal 35° C 169 ml 4.1 N Kaliumhydroxid-Lösung gefolgt von 33.9 ml 30 prozentiger Wasserstoffperoxid-Lösung zugetropft und das Reaktionsgemisch während 3 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Nach Abkühlen auf
- 10 Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung auf 2 Liter Wasser gegossen und zweimal mit je 1 Liter Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridphasen wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei maximal 40° C eingedampft. Der dabei erhaltene Rückstand wurde an
- 15 Kieselgel mit Hexan/Essigsäureäthylester (zunächst 4:1, dann Essigsäureäthylesteranteil stufenweise bis 1:1 erhöht) chromatographiert. So wurden 22.1 g (49% d. Th.) (3RS,4RS,5SR)-5-Äthoxy-1-benzyl-3-hydroxy-4-(4-methoxy-phenyl)-piperidin in Form eines gelblichen Öles erhalten; MS: 342 (M+H)+.
- (e) 52.39 g (153.4 mMol) (3RS,4RS,5SR)-5-Äthoxy-1-benzyl-3-hydroxy-4-(4-
- 20 methoxy-phenyl)-piperidin wurden in 525 ml Methylenchlorid gelöst und bei maximal 40° C mit 306 ml 1M Bortribromid-Lösung in Methylenchlorid versetzt und das Reaktionsgemisch während 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde das
- 25 Reaktionsgemisch auf 5° C gekühlt und die gebildeten Kristalle abfiltriert. Diese wurden anschliessend in Methylenchlorid/Methanol (8:2, extrahiert gegen 5 vol% konz. wässrigen Ammoniak) gelöst mit ebendiesem Eluens an Kieselgel chromatographiert. Dabei resultierten 34.18 g (74% d. Th.) (3R,4s,5S)-1-Benzyl-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-3,5-diol in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 300
- 30 (M+H)+.
- (ζ) 33.98 g (113.5 mMol) (3R,4s,5S)-1-Benzyl-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-3,5-diol wurden in 1.7 Liter Methanol gelöst, mit 5.1 g Palladium auf Kohle (10%) versetzt und bei Raumtemperatur unter Normaldruck erschöpfend hydriert. Anschliessend wurde das
- 35 Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Dabei resultierten 22.56 g (95% d. Th.) (3R,4s,5S)-4-(4-

Hydroxy-phenyl)-piperidin-3,5-diol in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 209 (M)⁺.

(η) 22.36 g (106 mMol) (3R,4s,5S)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-piperidin-3,5-diol wurden in 559 ml Dioxan und 186 ml Wasser gelöst, mit 18.85 g (224 mMol) Natriumhydrogencarbonat und 25.65 g (117.5 mMol) Di-tert-butylidicarbonat versetzt und während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch auf 1.5 Liter Eiswasser gegossen und zweimal mit 1.5 Liter Essigsäureäthylester extrahiert. Die vereinigten Essigsäureäthylesterphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei maximal 50° C eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) chromatographiert. Dabei resultierten 15.79 g (48% d. Th.) (3R,4s,5S)-3,5-Dihydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form farbloser Kristalle; MS: 310 (M+H)⁺.

(θ) 15.59 g (50.4 mMol) (3R,4s,5S)-3,5-Dihydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurden in 510 ml Methyläthylketon gelöst, mit 28 g (201 mMol) Kaliumcarbonat gefolgt von 34.7 g (151 mMol) Benzyl-3-bromopropyläther versetzt und das Reaktionsgemisch während 24 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde es auf 800 ml Eiswasser gegossen und zweimal mit 500 ml Essigsäureäthylester extrahiert, die vereinigten Essigsäureäthylesterphasen mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei maximal 40° C eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid/Essig-säureäthylester (7:3) chromatographiert. Dabei wurden 20.5 g (89% d. Th.) (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-dihydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers erhalten; MS: 458 (M+H)⁺.

Beispiel 110

Durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol, analog Beispiel 22 (l), oder mittels Zinkbromid in Methylenchlorid, analog Beispiel 10 (b), wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-äthoxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-äthoxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 526 (M+H)⁺;
- 2) - aus dem (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-äthoxy]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das 1-[2-[(3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-äthyl]-4-methyl-piperazin als farbloses Öl; MS : 624 (M+H)⁺;
- 3) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-propoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-propoxy-piperidin als farbloses Öl; MS : 540 (M+H)⁺;
- 4) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-butoxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-butoxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 554 (M+H)⁺;
- 5) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-methoxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-methoxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 512 (M+H)⁺;
- 6) - aus dem Gemisch des (3RS,4RS,5SR)- und (3SR,4SR,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-[2-[(RS)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters R mittels Chlorwasserstoff in Methanol unter gleichzeitiger Abspaltung des Tetrahydropyranyl-Restes der 2-[(3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-äthanol als farbloses Öl; MS : 542 (M+H)⁺;

- 7) - aus dem Gemisch des (3RS,4SR,5SR)- und (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-[3-[(RS)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-propoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mittels Chlorwasserstoff in Methanol unter gleichzeitiger
5 Abspaltung des Tetrahydropyranyl-Restes das 3-[(3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-propan-1-ol als farbloses Öl; MS : 556 (M+H)⁺;
- 8) - aus dem Gemisch des (3RS,4SR,5SR)- und (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-[4-[(RS)-
10 tetrahydro-pyran-2-yloxy]-butoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mittels Chlorwasserstoff in Methanol unter gleichzeitiger Abspaltung des Tetrahydropyranyl-Restes das 4-[(3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-butan-1-ol als farbloses Öl; MS : 570 (M+H)⁺.
- 9) - aus dem (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(2-morpholin-4-yl-äthoxy)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das 4-
15 [2-[(3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-äthyl]-morpholin als farbloses Öl; MS :
20 611 (M+H)⁺;
- 10) - aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-[2-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzyloxy]-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 108 (b)] mittels
25 Chlorwasserstoff in Methanol unter gleichzeitiger Abspaltung des 2-Trimethylsilanyl-äthoxymethoxy-Restes das 2-(3-[4-[(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-propoxymethyl)-phenol als farbloses Öl; MS : 579 (M+H)⁺.

In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, jedoch bei einer
30 Reaktionstemperatur von 50 °C und unter Verwendung eines großen Überschusses an Natriumhydrid und Alkylierungsreagenz, wurden die als Ausgangsverbindungen eingesetzten BOC-Derivate aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 109 (a)] wie folgt erhalten:

- (a) - Durch Alkylierung mit Äthylbromid der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-5-äthoxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester als farbloses Öl; MS : 626 (M+H)+;
- 5 (b) - durch Alkylierung mit 1-(2-Chloräthyl)-4-methyl-piperazin [Austr. J. Chem. 9 (1956), 89] der (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-5-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-äthoxy]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester als farbloses Öl; MS: 724 (M+H)+;
- 10 (c) - durch Alkylierung mit n-Propylbromid der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-propoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester als gelbliches Öl; MS : 640 (M+H)+;
- 15 (d) - durch Alkylierung mit n-Butylbromid der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-5-butoxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester als gelbliches Öl; MS : 654 (M+H)+;
- 20 (e) - durch Alkylierung mit Methyljodid der (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-5-methoxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester als gelbliches Öl; MS : 612 (M+H)+;
- 25 (f) - durch Alkylierung mit rac-2-(2-Bromäthoxy)-tetrahydropyran [J. Amer. Chem. Soc. 70, 4187 (1948)] ein Gemisch des (3RS,4RS,5SR)- und (3SR,4SR,5RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-[2-[(RS)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Öl; MS: 743 (M+NH₄)⁺.
- 30 (g) - durch Alkylierung mit rac-2-(3-Brom-propoxy)-tetrahydropyran [J. Chem. Soc. 1955, 1770] ein Gemisch des (3RS,4SR,5SR)- und (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-[3-[(RS)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-propoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Öl; MS: 740 (M+H)⁺.
- (h) - durch Alkylierung mit rac-2-(4-Brom-butoxy)-tetrahydropyran [S.W.Baldwin et al., J.Org.Chem. 1985, 50, 4432-4439] ein Gemisch des

(3RS,4SR,5SR)- und (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-[4-[(RS)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-butoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Öl; MS: 771 (M+NH₄)⁺.

- 5 (i) - durch Alkylierung mit 4-(2-Chloräthyl)-morpholin der (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-5-(2-morpholin-4-yl-äthoxy)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester als farbloses Öl; MS : 711 (M+H)⁺.

Beispiel 111

- 10 Durch Abspaltung der BOC-Gruppe und falls vorhanden gleichzeitig der Tetrahydropyranyl Schutzgruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol, analog Beispiel 22 (l), oder der BOC-Gruppe mittels Zinkbromid in Methylenchlorid, analog Beispiel 10 (b), wurden die folgenden Verbindungen erhalten:
- 15 1) - Aus dem (3RS,4SR,5RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4SR,5RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-ol als farbloser Festkörper; MS: 499 (M+H)⁺;
- 20 2) - aus dem (RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin in Form eines farblosen Öles; MS: 480 (M+H)⁺;
- 25 3) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-5-Amino-4-[4-(3-benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-ylamin in Form eines farblosen Festkörpers; MS: 497 (M+H)⁺.
- 30 4) - aus dem Gemisch des (3RS,4RS,5SR)- und (3SR,4SR,5RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-5-[2-[(RS)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters der 2-[4-(3RS,4RS,5SR)-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-

(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-äthanol in Form eines farblosen Öles; MS: 543 (M+H)⁺;

5) - aus dem Gemisch des (3RS,4SR,5SR)- und (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-5-[3-((RS)-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-propoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters das 3-[4-(3RS,4SR,5SR)-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-propan-1-ol in Form eines farblosen Öles; MS: 557 (M+H)⁺;

6) - aus dem Gemisch des (3RS,4SR,5SR)- und (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-5-[4-((RS)-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-butoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters das 4-[4-(3RS,4SR,5SR)-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-butan-1-ol in Form eines farblosen Öles; MS: 571 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt erhalten:

(a) Eine Lösung von 850 mg (1.422 mMol) (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 109 (a)] und 1.884 g (7.11 mMol) Triphenylphosphin in 170 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde unter Rühren mit 274 µl (7.11 mMol) trockener Ameisensäure und einer Lösung von 1.238 g (7.11 mMol) Diäthylazodicarboxylat in 42.5 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend 90 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde es unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft und der Rückstand mit einer Lösung aus 42.5 ml Methanol und 464 mg (7.11 mMol) Kaliumhydroxyd versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde die Lösung mit 500 ml entionisiertem Wasser versetzt und das Gemisch vier mal mit je 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Der weisse kristalline Rückstand (4.2 g) wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 4:1-Gemisches von Methylenchlorid und Essigsäureäthylester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es

wurden 560 mg (66 % d.Th) (3RS,4SR,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines farblosen Festkörpers erhalten; MS: 598 (M+H)⁺.

- 5 (b) Eine Lösung von 560 mg (0.937 mMol) (3RS,4SR,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 273 mg (1.031 mMol) Triphenylphosphin in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde unter Rühren mit 160.2 µl (1.031 mMol) Diäthylazodicarboxylat und zehn
10 Minuten später mit einer Lösung von 319.8 µl (1.405 mMol) Diphenylphosphorylazid in 2 ml Tetrahydrofuran versetzt. Dieses Gemisch wurde 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Der gelbe ölige Rückstand wurde an Kieselgel
15 unter Verwendung eines 4:1-Gemisches von n-Hexan und Essigsäureäthylester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 210 mg (36 % d. Th) (3RS,4SR,5SR)-5-Azido-4-[4-(3-benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines farblosen Öles erhalten [MS: 623 (M+H)⁺].
20 Als weiteres Produkt wurden 180 mg (33.1 % d.Th) (RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure tert-butylester ebenfalls als farbloses Öl erhalten; MS: 580 (M+H)⁺.

- (c) Eine Lösung von 50 mg (0.0803 mMol) dem (3RS,4SR,5SR)-5-Azido-
25 4-[4-(3-benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 0.36 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde unter Rühren mit 21 mg (0.0793 mMol) Triphenylphosphin gelöst in 0.36 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt. Hierauf wurde vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt (ca
30 50 % Umsatz) und anschliessend nochmals mit 10.6 mg (0.040 mM) Triphenylphosphin versetzt und schliesslich weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 2 µl (0.111 mM) entionisiertem Wasser versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C
35 eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und gegen Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet

und das Filtrat eingedampft. Der farblose ölige Rückstand (110 mg) wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 4:1-Gemisches von n-Hexan und Essigsäureäthylester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 30 mg (63 % d. Th) (3RS,4SR,5SR)-5-Amino-4-[4-(3-benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in Form eines farblosen Festkörpers erhalten; MS: 597 (M+H)+.

In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, jedoch bei einer Reaktionstemperatur von 50 °C, wurden aus (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 109 (k)] die folgenden BOC-Derivate wie folgt erhalten:

(d) - Durch Alkylierung mit rac-2-(2-Bromäthoxy)-tetrahydropyran [J. Amer. Chem. Soc. 70, 4187 (1948)] das Gemisch des (3RS,4RS,5SR)- und (3SR,4SR,5RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-5-[2-[(RS)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-äthoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl esters als farbloses Öl; MS: 727 (M+H)+;

(e) - durch Alkylierung mit rac-2-(3-Brom-propoxy)-tetrahydropyran [J. Chem. Soc. 1955, 1770] das Gemisch des (3RS,4SR,5SR)- und (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-5-[3-[(RS)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-propoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl esters als farbloses Öl; MS: 741 (M+H)+;

(f) - durch Alkylierung mit rac-2-(4-Brom-butoxy)-tetrahydropyran [S.W.Baldwin et al., J.Org.Chem. 1985, 50, 4432-4439] das Gemisch des (3RS,4SR,5SR)- und (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-5-[4-[(RS)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-butoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl esters als farbloses Öl; MS: 755 (M+H)+.

Beispiel 112

Durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Zinkbromid in Methylenchlorid, analog Beispiel 10 (b), wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus dem (3R,4s,5S)-3,5-Bis-(4-methoxy-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3R,4s,5S)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3,5-bis-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 628 (M+H)⁺;
5
- 2) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-5-Hydroxy-3-(4-methoxy-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4SR,5SR)-3-(4-Methoxy-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-5-ol als farbloses Öl; MS: 508 (M+H)⁺;
10
- 3) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3,5-bis-(pyridin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3R,4s,5S)-2-[5-(Pyridin-2-ylmethoxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-pyridin als farbloses Öl; MS : 570 (M+H)⁺;
15
- 4) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-5-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(pyridin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(pyridin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-ol als farbloses Öl; MS : 479 (M+H)⁺;
20
- 5) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3,5-bis-(pyridin-3-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3R,4s,5S)-3-[5-(Pyridin-3-ylmethoxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-pyridin als farbloses Öl; MS : 570 (M+H)⁺;
25
- 6) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-5-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(pyridin-3-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(pyridin-3-ylmethoxy)-piperidin-5-ol als farbloses Öl; MS : 479 (M+H)⁺;
30
- 7) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3,5-bis-(pyridin-4-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3R,4s,5S)-4-[5-(Pyridin-4-ylmethoxy-4-[4-[3-(2-methoxy-

benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-pyridin als farbloses Öl; MS : 570 (M+H)⁺;

8) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-5-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(pyridin-4-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(pyridin-4-ylmethoxy)-piperidin-5-ol als farbloses Öl; MS : 479 (M+H)⁺;

9) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-5-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-[7-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-äthoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das 1-[2-[7-[(3RS,4SR,5SR)-5-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthyl]-4-methyl-piperazin in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 670 (M+H)⁺;

10) - aus dem (3R,4s,5S)-3,5-Bis-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3R,4s,5S)-3,5-Bis-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin als farbloses Wachs; MS : 788 (M+H)⁺;

11) - aus dem (3RS,4SR,5SR)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-5-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4SR,5SR)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-5-ol als farbloses Öl; MS : 588 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt erhalten:

(α) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3R,4s,5S)-3,5-Dihydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 109 (η)] mit 2-Methoxybenzyl-3-chlorpropyläther [Beispiel 120 (g)] der (3R,4s,5S)-3,5-Dihydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers erhalten; MS: 505 (M+NH₄)⁺.

(β) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurden durch Alkylierung des (3R,4s,5S)-3,5-Dihydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters unter Verwendung von einem Äquivalent eines benzyllischen Halogenides in etwa gleichen Mengenanteilen unverändertes Ausgangsmaterial sowie die entsprechenden mono- und dialkylierten BOC-Derivate erhalten. Diese Gemische wurden anschließend mittels Chromatographie aufgetrennt:

(a) - Durch Alkylierung mit 4-Methoxy-benzylchlorid der (3R,4s,5S)-3,5-Bis-(4-methoxy-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 746 (M+NH₄)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-5-Hydroxy-3-(4-methoxy-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 626 (M+NH₄)⁺, jeweils als amorpher, farbloser Festkörper;

(b) - durch Alkylierung mit 2-Chlormethyl-pyridin Hydrochlorid und entsprechendem Basenüberschuss der (3R,4s,5S)-4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3,5-bis-(pyridin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 670 (M+H)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-5-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(pyridin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, 579 (M+H)⁺, jeweils als amorpher, farbloser Festkörper;

(c) - durch Alkylierung mit 3-Chlormethyl-pyridin Hydrochlorid und entsprechendem Basenüberschuss der (3R,4s,5S)-4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3,5-bis-(pyridin-3-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 670 (M+H)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-5-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(pyridin-3-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, 579 (M+H)⁺, jeweils als amorpher, farbloser Festkörper;

(d) - durch Alkylierung mit 4-Chlormethyl-pyridin Hydrochlorid und entsprechendem Basenüberschuss der (3R,4s,5S)-4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3,5-bis-(pyridin-4-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 670 (M+H)⁺, und der (3RS,4SR,5SR)-5-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(pyridin-4-

ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, 579 (M+H)⁺, jeweils als amorpher, farbloser Festkörper,

(e) - durch Alkylierung von (3R,4s,5S)-3,5-Dihydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 112 (α)] mit 2-Chlormethyl-7-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin [Beispiel 6 (u)] der (3RS,4SR,5SR)-5-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-[7-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes Öl; MS: 774 (M+H)⁺. Dieser wurde hierauf in analoger Weise wie in Beispiel 95 (b) beschrieben durch Abspaltung der SEM-Schutzgruppe zu dem (3RS,4SR,5SR)-5-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(7-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [gelbes Öl; MS: 644 (M+H)⁺] umgesetzt, dessen Alkylierung mit 1-(2-Chlor-äthyl)-4-methyl-piperazin Hydrochlorid (1:2) [Chim. Ther. 4, 283 (1969)] in analoger Weise wie in Beispiel 90 (n) beschrieben den (3RS,4SR,5SR)-5-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-[7-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-äthoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellbraunes Öl ergab; MS: 770 (M+H)⁺;

20

(f) - durch Alkylierung von (3R,4s,5S)-3,5-Dihydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 112 (α)] mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin [J.Org.Chem. (1983), 48(19),3265-3268] der (3R,4s,5S)-3,5-Bis-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, MS : 906 (M+H)⁺, als farbloser Schaum und der (3RS,4SR,5SR)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-5-hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester , MS :705 (M+NH₄)⁺, als farbloses Öl.

30

Beispiel 113

Durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Zinkbromid in Methylenchlorid, analog Beispiel 10 (b), wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus dem (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-(4-hydroxy-benzoyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-hydroxy-benzoyloxy)-piperidin-5-ol als farbloses Öl; MS : 464 (M+H)⁺;
- 5 2) - aus dem (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-hydroxy-benzoyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das 4-[(3R,4s,5S)-5-(4-Hydroxybenzoyloxy)-4-[4-(3-benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-phenol als farbloses Öl; MS : 570 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie
10 folgt erhalten:

- (a) (α) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurden durch Alkylierung des (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-dihydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 109 (θ)] mit 1-Chlormethyl-4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzol der
15 (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzoyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, R_f : 0.33 (SiO₂, n-Hexan:Essigsäureäthylester = 2:1), und der (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzoyloxy]-piperidin-1-carbonsäure
20 tert-butylester, R_f : 0.64 (SiO₂, n-Hexan:Essigsäureäthylester = 2:1), jeweils als amorpher, farbloser Festkörper erhalten.

- (a) (β) Eine Lösung von 2.16 g (3.113 mMol) (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-hydroxy-3-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzoyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 50
25 ml Methanol wurde mit 2.02 ml (4.046 mMol) einer wasserfreien 2 M Chlorwasserstofflösung in Methanol versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde mit 100 ml eines 95:5-Gemisches aus Methylenchlorid und Methanol (Extrahiert gegen 5-Volumen-% einer gesättigten wässrigen Ammoniaklösung) versetzt und die Lösung am Rotationsverdampfer bei 30 °C eingedampft. Der
30 weisse Festkörper (2.17 g) wurde hierauf an Kieselgel unter Verwendung eines 4:1-Gemisches von Methylenchlorid und Essigsäureäthylester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 780 mg (45 % d.Th) (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-

phenyl]-5-hydroxy-3-(4-hydroxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines farblosen Öles erhalten; MS: 581 (M+NH₄)⁺.

- b) Eine Lösung von 1.1 g (1.18 mMol) (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-[4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 20 ml Methanol wurde mit 1.30 ml (2.60 mMol) einer wasserfreien 2 M Chlorwasserstofflösung in Methanol versetzt und 70 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde mit 50 ml eines 95:5-Gemisches aus Methylenchlorid und Methanol (Extrahiert gegen 5-Volumen-% einer gesättigten wässrigen Ammoniaklösung) versetzt und die Lösung am Rotationsverdampfer bei 30 °C eingedampft. Der weisse Festkörper (920 mg) wurde hierauf an Kieselgel unter Verwendung eines 4:1-Gemisches von Methylenchlorid und Essigsäureäthylester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 300 mg (38 % d.Th) (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-hydroxy-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines farblosen Öles erhalten; R_f: 0.26 (SiO₂, n-Hexan:Essigsäureäthylester=1:1).

- Das als Alkylierungsreagenz verwendete 1-Chlormethyl-4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzol wurde hergestellt, indem in Analogie zu Beispiel 5 (a) -(c) 4-Hydroxybenzoesäuremethylester durch Einführung der SEM-Gruppe zu 4-(2-Trimethylsilanyläthoxymethoxy)-benzoesäuremethylester umgesetzt wurde. Die anschliessende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ergab das [4-(2-Trimethylsilanyläthoxy-methoxy)-phenyl]-methanol und dessen Chlorierung 1-Chlormethyl-4-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-benzol als farbloses Öl; MS: 272 (M)⁺.

Beispiel 114

- In Analogie zu dem im Beispiel 1 (e) beschriebenen Verfahren wurden durch Abspaltung der SEM-Gruppe mittels Tetrabutylammonium-fluorid in Tetrahydrofuran die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[4-(2-

morpholin-4-yl-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 465 (M)+;

2) - aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[8-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[8-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 424 (M)+;

3) - aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[5-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[5-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 424 (M)+;

4) - aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[7-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[7-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 424 (M)+.

Die als Ausgangssubstanzen eingesetzten SEM-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

(a) - Aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester [Beispiel 5 (g)] und 4-(2-Chloräthyl)-morpholin Hydrochlorid der (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester als gelbes Öl; MS : 609 (M)+;

(b) - aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(8-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester [Beispiel 6 (dd)] und 1-Chlor-3-methoxypropane der (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[8-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester als leicht gelbes Öl; MS : 568 (M)+;

(c) - aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(5-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester [Beispiel

6 (l)] und 1-Chlor-3-methoxypropane der (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[5-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester als farbloses Harz, der ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde;

(d) - aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(7-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester [Beispiel 6 (x)] und 1-Chlor-3-methoxypropan der (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[7-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester als farbloses Harz, der ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

Beispiel 115

In analoger Weise wie in Beispiel 5 beschrieben, wurde das (3RS, 4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-[3-hydroxy-benzyloxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin wie folgt erhalten:

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 5 (a)-(d) beschrieben, wurde zunächst aus dem 3-Hydroxybenzoesäureäthylester durch Einführung der SEM-Gruppe der 3-(2-Trimethylsilyläthoxymethoxy)-benzoesäureäthylester als farbloses Öl erhalten; MS 238 $[M-(C_2H_4 + CH_2O)]^+$. Die sich anschließende Reduktion ergab das 3-(2-Trimethylsilyläthoxy-methoxy)-phenyl]-methanol, MS : 196 $[M-(C_2H_4 + CH_2O)]^+$, als farbloses Öl, dessen Chlorierung das 1-Chlormethyl-3-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-benzol als farbloses Öl lieferte; MS : 214, 216 $[M-(C_2H_4 + CH_2O)]^+$. Die darauffolgende Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethyl-silyläthylesters [Beispiel 5 (g)] mit 1-Chlormethyl-3-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-benzol lieferte den (3RS, 4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-[3-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-benzyloxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester als leicht gelbes Öl; MS : 749 $(M+NH_4)^+$.

(b) Aus dem (3RS, 4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-[3-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-benzyloxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilyläthylester wurde, in Analogie zu dem im

Beispiel 1 (e) beschriebenen Verfahren, durch Spaltung des 2-Trimethylsilyläthylcarbamats mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran das (3RS, 4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-[3-(2-trimethylsilyl-äthoxymethoxy)-benzyloxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin, MS : 588 (M+H)⁺, als leicht gelbes Öl erhalten, aus dem durch Abspaltung der SEM-Gruppe mittels einer 2 N Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol, analog zu dem in Beispiel 5 (g) beschriebenen Verfahren, das (3RS, 4RS)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[4-[3-hydroxy-benzyloxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als farbloser Festkörper erhalten wurde; MS : 458 (M+H)⁺.

Beispiel 116

In analoger Weise wie in Beispiel 10 (b) beschrieben, wurde durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Zinkbromid in Methylenchlorid die folgende Verbindung erhalten:

15 - Aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-äthyl]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-äthyl]-phenyl]-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 490 (M+H).

20 Das als Ausgangssubstanz eingesetzte BOC-Derivat wurde wie folgt hergestellt:

(a) Aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(2-Carboxy-äthyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 86 (II)] wurde durch Kondensation mit Benzoesäure-hydrazid in Gegenwart von EDC, in analoger Weise wie in Beispiel 38 beschrieben, der 25 (3RS,4RS)-4-[4-[3-(N'-Benzoyl-hydrazino)-3-oxo-propyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Harz erhalten; MS : 608 (M+H)⁺.

(b) Eine Lösung von 106 mg (0.174 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-[3-(N'-Benzoyl-hydrazino)-3-oxo-propyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 1.5 ml Hexamethyldisilazan wurde mit 39 µl (0.039 mMol) einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und 20 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. 30 Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 50 ml eines 1:1-

Gemisches von Methylenchlorid und Wasser versetzt, anschließend die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 25 ml Methylenchlorid nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter
5 vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einem 7:3-Gemisch von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 70 mg (68 % d.Th) (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(5-phenyl-
[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-äthyl]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-
10 butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 590 (M+H)⁺.

Beispiel 117

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol die folgende Verbindung erhalten:

15 - Aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser, amorpher Festkörper; MS : 467 (M+H)⁺.

Das als Ausgangssubstanz eingesetzte BOC-Derivat wurde wie folgt
20 hergestellt:

In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Hydroxy-propyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 24 (t)] mit Benzylbromid der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-
25 propyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser, amorpher Festkörper erhalten, der ohne Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

Beispiel 118

Durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in
30 Methanol, analog Beispiel 22 (l), wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- 1) - Aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenoxy-äthoxymethyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenoxy-äthoxymethyl)-phenyl]-piperidin als leicht gelbes Öl; MS : 468 (M+H)⁺;
- 5 2) - aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenoxy-propoxymethyl)-phenyl]-piperidin -1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenoxy-propoxymethyl)-phenyl]-piperidin als farbloser Schaum; MS : 482 (M+H)⁺;
- 10 3) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxymethyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxymethyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als leicht gelbes Öl; MS : 496 (M+H)⁺;
- 15 4) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-[3-(4-Fluor-phenoxy)-propoxymethyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester (3RS,4RS)-4-[4-[3-(4-Fluor-phenoxy)-propoxymethyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als leicht gelbes Öl; MS : 500 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Derivate wurden durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 22 (j)], in
20 analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wie folgt hergestellt:

- (a) - Durch Alkylierung mit β -Bromphenetol der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenoxy-äthoxymethyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Harz , das ohne
25 weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde;
- (b)- durch Alkylierung mit 3-Phenoxypropylbromid der(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenoxy-propoxymethyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 582 (M+H)⁺;
- 30 (c)- durch Alkylierung mit Benzyl-3-brompropyläther der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxymethyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin -1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Harz; MS : 596 (M+H)⁺;

(d) - durch Alkylierung mit 1-(3-Chlorpropoxy)-4-fluorbenzol der (3RS,4RS)- 4-[4-[3-(4-Fluor-phenoxy)-propoxymethyl]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Harz; MS : 600 (M+H)+.

5

Beispiel 119

Durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol, analog Beispiel 22 (l), oder mittels Zinkbromid in Methylenchlorid, analog Beispiel 10 (b), wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 10 1) - Aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(8-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(8-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 498 (M+H)+;
- 15 2) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-[8-(3-methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-[8-(3-methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als leicht gelbes Öl; MS : 556 (M+H)+;
- 20 3) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-[8-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-[8-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin als leicht gelbes Öl; MS : 570 (M+H)+;
- 25 4) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(8-methoxycarbonylmethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(8-methoxycarbonylmethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper;
- 30 MS : 570 (M+H)+;
- 5) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(8-carbamoylmethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-

[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(8-carbamoylmethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Schaum; MS : 555 (M+H)⁺;

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Derivate wurden, in analoger Weise wie in den Beispielen 1 und 5 beschrieben, durch Alkylierung des
5 (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(8-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters wie folgt hergestellt:

(a) - Durch Alkylierung mit 2-Methoxyäthylbromid wurde der
(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[8-(3-methoxy-äthoxy)-
10 naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Harz, der ohne Charakterisierung in die nächste Stufe eingesetzt wurde;

(b) - durch Alkylierung mit 1-Chlor-3-methoxypropan wurde der
(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[8-(3-methoxy-propoxy)-
15 naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Harz, der ohne Charakterisierung in die nächste Stufe eingesetzt wurde;

(c) - durch Alkylierung mit Bromessigsäuremethylester der
(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(8-methoxycarbonyl-
20 methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper; MS : 670 (M+H)⁺;

(d) - durch Alkylierung mit Iodacetamid der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(8-carbamoylmethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes
25 Harz, der ohne Charakterisierung in die nächste Stufe eingesetzt wurde;

Der als Ausgangsstoff eingesetzte (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(8-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde, in analoger Weise wie in den Beispielen 1, 5 und 6
30 beschrieben, wie folgt hergestellt:

(a) Durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (n)] mit 2-Chlormethyl-8-(2-trimethylsilyläthoxy-methoxy)-naphthalin

[Beispiel 6 (aa)] wurde der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[8-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS: 728 (M+H)⁺.

- 5 (b) Eine Lösung von 552 mg (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[8-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxypiperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 4 ml Methanol wurde mit 4 ml einer 2 N Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol versetzt und 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch
10 wurde zur Aufarbeitung zwischen 50 ml Essigester und 50 ml wäßriger 5%iger Natriumhydrogen-carbonat-Lösung verteilt und dann die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 25 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel
15 unter verminderten Druck abdestilliert. Das Rohprodukt (538 mg) wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 1:2-Gemisch von Essigester und Hexan als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 348 mg (77% d.Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(8-hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-
20 butylester als farbloser Schaum erhalten; MS: 598 (M+H)⁺.

Beispiel 120

Durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol, analog Beispiel 22 (I), wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- 25 1) - Aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 483 (M+H)⁺;
- 30 2) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin als leicht gelbes Harz; MS : 487 (M+H)⁺;

- 3) - aus dem (3RS,4RS)- 7-[4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-1-tert-butoxycarbonyl-piperidin-3-yloxymethyl]-1-methyl-quinolinium Iodid das (3RS,4RS)-7-[4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-1-methyl-quinolinium Chlorid als farbloser Festkörper;
5 MS : 497 (M)+;
- 4) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin
10 als leicht gelbes Öl; MS : 501 (M+H)+;
- 5) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(isoquinolin-6-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(isoquinolin-6-ylmethoxy)-piperidin als leicht gelbes Harz; MS : 483 (M+H)+;
- 15 6) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)- 4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ylmethoxy)-piperidin als leicht gelbes Öl; MS : 501 (M+H)+;
- 20 7) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyl-oxy)-propoxy]-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyl-oxy)-propoxy]-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin als leicht gelbes Harz; MS : 513 (M+H)+;
- 25 8) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1H-Benzimidazol-5-ylmethoxy)-4-[4-(3-benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-3-(1H-Benzimidazol-5-ylmethoxy)-4-[4-(3-benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-piperidin als farbloses Harz; MS : 472 (M+H)+;
- 30 9) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyl-oxy)-propoxy]-phenyl]-3-(1-oxy-chinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyl-oxy)-propoxy]-phenyl]-3-(1-oxy-chinolin-7-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 529 (M+H)+;

- 10) aus dem (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-7-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 529 (M+H)⁺;
- 5
- 11) aus dem (3RS,4RS)-3-(Isochinolin-7-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-3-(Isochinolin-7-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin als leicht gelbes Öl; MS : 513 (M+H)⁺;
- 10
- 12) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy)-piperidin als hellgelber Sirup; MS : 517 (M+H)⁺;
- 15
- 13) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(chinoxalin-6-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(chinoxalin-6-ylmethoxy)-piperidin als gelbes Öl; MS : 514 (M+H)⁺.
- 20

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Derivate wurden, in analoger Weise wie in den Beispielen 1 und 5 beschrieben, wie folgt hergestellt:

- (a) Durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (n)] mit 7-Brommethyl-chinolin Hydrobromid [J.Am.Chem.Soc. 77, 1054(1955)], analog Beispiel 1 (g), wurde der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 583 (M+H)⁺.
- 25
- (b) Eine Lösung von 116 mg (0.20 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 1.5 ml Methanol wurde mit 24 mg (0.1 mMol) Nickel(II)-chlorid Hexahydrat und 30 mg (0.8 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Die dunkle Suspension wurde eine Stunde bei 0 °C und eine weitere
- 30

Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde zur Aufarbeitung zwischen 20 ml Äther und 5 ml wäßriger gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung verteilt und dann die organische Phase wurde abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 20 ml
5 Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Das Rohprodukt (150 mg) wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 1:1-Gemisch von Essigester und Hexan als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 70 mg
10 (60% d.Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Harz erhalten; MS: 587 (M+H)+.

(c) Eine Lösung von 146 mg (0.25 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 0.5 ml absolutem Chloroform wurde mit 40 µl (0.6 mMol)
15 Methyljodid versetzt und 3 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurden nochmals 40 µl Methyljodid zugegeben und das Gemisch über Nacht bei Rückflußtemperatur erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck abdestilliert und man
20 erhielt das rohe (3RS,4RS)-7-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-1-tert-butoxycarbonyl-piperidin-3-yloxymethyl]-1-methyl-quinolinium Iodid, das ohne Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

(d) Eine Lösung von 91 mg (0.125 mMol) rohem (3RS,4RS)-7-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-1-tert-butoxycarbonyl-piperidin-3-yloxymethyl]-1-methyl-quinolinium Iodid in 1 ml Methanol wurde bei 0
25 °C mit 47 mg (0.125 mMol) Natriumborhydrid versetzt, dann auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde zur Aufarbeitung zwischen 50 ml Essigester und 50 ml wäßriger 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt und danach die organische Phase abgetrennt. Die
30 wäßrige Phase wurde dreimal mit je 25 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Der rohe (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-
35

1-carbonsäure tert-butylester wurde ohne Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt.

(e) Durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (n)] mit
5 6-Brommethyl-isochinolin Hydrobromid (Beispiel 4), analog Beispiel 1 (g), wurde der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(isochinolin-6-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 583 (M+H)⁺.

(f) In analoger Weise wie vorstehend beschrieben, wurde durch
10 Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(isochinolin-6-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Methyljodid in Chloroform und anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid in Methanol der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, der als
15 Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

(g) (α) Eine Lösung von 5.2 g (17.7 mMol) (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 46 (b)]
20 und 3.37 ml (3.8 g, 17.7 mMol) 2-Methoxybenzyl-3-chlorpropyläther in 18 ml absolutem DMF wurde mit 3.7 g (26.9 mMol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und 60 h bei 120 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktions-gemisch zwischen 250 ml Wasser und 250 ml Essigester verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die
25 vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde durch Behandlung mit Äther zur Kristallisation gebracht. Es wurden 7.3 g (88% d.Th.)
30 (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS: 472 (M+H)⁺.

(β) Die sich anschließende Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 7-Brommethyl-chinolin Hydrobromid [J.Am.Chem.Soc.
35

77, 1054(1955)], analog Beispiel 1 (g), ergab den (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(chinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Harz ergab; MS: 613 (M+H)⁺.

- 5 Der als Alkylierungsmittel eingesetzte 2-Methoxybenzyl-3-chlorpropyläther wurde wie folgt hergestellt:

Eine Lösung von 24.6 g (0.157 Mol) 2-Methoxybenzylchlorid und 26 ml (29.4 g, 0.311 Mol) 3-Chlor-1-propanol in 150 ml absolutem DMF wurde bei 10 °C portionsweise innerhalb von 2.5 Stunden mit 8.4 g (0.196 Mol) 10 Natriumhydrid dispersion (55 %ig in Weißöl) versetzt und 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde nochmals 1.0 g (0.023 Mol) Natriumhydrid dispersion bei Raumtemperatur zugegeben und das Gemisch 3 Stunden lang weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch zwischen 500 ml Wasser und 500 ml 15 Essigester verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde viermal mit je 250 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 250 ml Wasser gewaschen und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt (44 g) wurde durch 20 Chromatographie an Kieselgel mit einem 1:2-Gemisch von Methylenchlorid und Hexan als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 25.0 g (74% d.Th.) 2-Methoxybenzyl-3-chlorpropyläther als farbloses Öl erhalten; MS: 214, 216 (M)⁺.

- (h) (α) Eine Lösung von 2.15 g (14.50 mMol) (1H-Benzimidazol-5-yl)-methanol [DE 2'813'523] in 55 ml absolutem DMF wurde mit 4.01 g 25 wasserfreiem Kaliumcarbonat und tropfenweise mit 3.15 ml (2.96 g, 16.02 mMol) SEM-Chlorid versetzt. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch filtriert und die Hauptmenge DMF unter Hochvakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde zur Aufarbeitung zwischen 60 ml Essigester und 60 ml Wasser 30 verteilt, danach die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit je 60 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Das Rohprodukt (4.57 g) wurde durch Chromatographie an Kieselgel 35 mit einem 14:1:0.1-Gemisch von Methylenchlorid, Methanol und

28%iger Ammoniaklösung als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 1.26 g (31% d.Th.) eines 1:2 oder 2:1 Gemisches des [3-(2-Trimethylsilyl-äthoxymethyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-methanols und [1-(2-trimethylsilyl-äthoxymethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-methanols als orangefarbenes Öl erhalten; MS: 278 (M)+;

(β) Die Chlorierung des 1:2 oder 2:1 Gemisches des [3-(2-Trimethylsilyl-äthoxymethyl)-3H-benzimidazol-5-yl]-methanols und [1-(2-trimethylsilyl-äthoxymethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-methanols erfolgte in analoger Weise wie in Beispiel 5 (c) beschrieben und lieferte das 1:2 oder 2:1 Gemisch des 6-Chlormethyl-1-(2-trimethylsilyl-äthoxymethyl)-1H-benzimidazols und 5-Chlormethyl-1-(2-trimethylsilyl-äthoxymethyl)-1H-benzimidazols als leicht gelbes Öl; MS : 296, 298 (M)+.

(γ) Die Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (n)] mit dem 1:2 oder 2:1 Gemisch des 6-Chlormethyl-1-(2-trimethylsilyl-äthoxymethyl)-1H-benzimidazols und 5-Chlormethyl-1-(2-trimethylsilyl-äthoxymethyl)-1H-benzimidazols lieferte das 2:1 oder 1:2 Gemisch des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[1-(2-trimethylsilyl-äthoxymethyl)-1H-benzimidazol-5-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters und (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[3-(2-trimethylsilyl-äthoxymethyl)-3H-benzimidazol-5-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als gelbes Öl; MS : 702 (M+H)+.

(δ) Eine Lösung von 328 mg (0.467 mMol) des 2:1 oder 1:2 Gemisches des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[1-(2-trimethylsilyl-äthoxymethyl)-1H-benzimidazol-5-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters und (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[3-(2-trimethylsilyl-äthoxymethyl)-3H-benzimidazol-5-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters in 14 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde mit 3.5 ml einer 1.1 M Tetrabutylammonium-fluorid-Lösung in Tetrahydrofuran versetzt und 2 Stunden lang bei Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Aufarbeitung zwischen 50 ml Essigester und 50 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 %ig) verteilt, anschließend die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit je 50 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit je 25 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich

das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt (280 mg) wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 14:1:0.1-Gemisch von Methylenchlorid, Methanol und 28%iger Ammoniaklösung als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 176 mg
5 (66% d.Th.) (3RS,4RS)-3-(1H-Benzimidazol-5-ylmethoxy)-4-[4-(3-benzyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbes Öl erhalten; MS: 572 (M+H)⁺.

(i) Zu einer Lösung von 459 mg (0.75 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(chinolin-7-ylmethoxy)-
10 piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 30 ml Chloroform wurde bei 0 °C eine Lösung von 240 mg (ca. 0.82 mMol) 60-70%ige 3-Chlorperbenzoesäure in 15 ml Chloroform tropfenweise gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2.5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, dann zur Aufarbeitung zwischen 50 ml Chloroform und 50 ml
15 10%iger Kaliumcarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 25 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 25 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert.
20 Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 19:1-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 450 mg (96% d.Th.) (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(1-oxy-chinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes
25 Harz erhalten; MS: 629 (M+H)⁺.

(j) Eine Lösung von 50 mg (0.080 mMol) (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(1-oxy-chinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 0.5 ml Chloroform wurde mit 17 mg
30 (0.088 mMol) Tosylchlorid und 0.5 ml 10%iger Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und 3 Stunden lang bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Aufarbeitung zwischen 20 ml Essigester und 20 ml Wasser verteilt, dann die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 20 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 25 ml Wasser
35 gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das

Rohprodukt (60 mg) wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 2:1-Gemisch von Essigester und Hexan als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 37 mg (74% d.Th.) (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten, der ohne Charakterisierung direkt in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

(k) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 120 (g) (α)] mit 7-Brommethyl-isochinolin (WO-9'319'059) der (3RS,4RS)-3-(Isochinolin-7-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Harz erhalten; MS : 613 (M+H)⁺.

(l) In analoger Weise wie in Beispiel 120 (b) beschrieben, wurde durch Reduktion des [Beispiel 120 (g) (β)] mittels Nickel(II)-chlorid Hexahydrat und Natriumborhydrid der (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelber Sirup erhalten, der ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde.

(m) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl esters [Beispiel 120 (g) (α)] mit 6-Brommethyl-chinoxalin [J. Heterocycl. Chem. 11, 595 (1974)] der (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(chinoxalin-6-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester als leicht gelbes Öl erhalten; MS : 614 (M+H)⁺.

Beispiel 121

Durch Abspaltung der BOC-Gruppe wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus dem Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-3-Benzyloxy-2-methoxy-propoxy]-phenyl]-3-(1-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mittels Zinkbromid

in Methylenchlorid das Gemisch des (3RS,4RS)-4-[4-[(RS)- und [(SR)-3-Benzyloxy-2-methoxy-propoxy]-phenyl]-3-(1-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidins als gelbes Öl; MS : 542 (M+H)⁺;

2) - aus dem Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Benzyloxy-3-phenoxy-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mittels Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das Gemisch des (3RS,4RS)-4-[4-[(RS)- und -[(SR)-2-Benzyloxy-3-phenoxy-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin trifluoracetats als weißer Festkörper; MS : 574 (M+H)⁺;

3) - aus dem Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Hydroxy-3-(4-methyl-phenylsulfonylamino)-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mittels Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das Gemisch des N-[(RS)- und -(SR)-2-Hydroxy-3-[(3RS,4RS)-4-[3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-propyl]-4-methyl-benzolsulfonamid Trifluoracetats als weißer Festkörper; MS : 561 (M+H)⁺;

4) - aus dem Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Allyloxy-4-phenyl-butoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mittels Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das Gemisch des (3RS,4RS)-4-[4-[(RS)- und -[(SR)-2-Allyloxy-4-phenyl-butoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Trifluoracetats als weißer Festkörper; MS : 522 (M+H)⁺;

Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des Gemisches des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-Hydroxy-4-[(RS)-4-oxiranylmethoxy-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (d)] mit 1-Methoxy-2-brommethyl-naphthalin [Beispiel 7 (f)] das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-(1-Methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[(RS)-4-oxiranylmethoxy-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters erhalten. Die anschließende Epoxidöffnung mit Natriumbenzylat in N,N-Dimethylformamid lieferte das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-3-Benzyloxy-2-hydroxy-propoxy]-phenyl]-3-(1-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-

piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters, dessen Alkylierung mit Methyljodid, analog Beispiel 1 (g), das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-3-Benzoyloxy-2-methoxy-propoxy]-phenyl]-3-(1-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Öl ergab; MS : 628 (M+H)⁺;

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des Gemisches des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Hydroxy-3-phenoxy-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (d)] mit Benzylbromid das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Benzoyloxy-3-phenoxy-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als Festkörper erhalten; MS : 674 (M+H)⁺;

(c) Die Epoxidöffnung des Gemisches des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[(RS)-4-oxiranylmethoxy-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (d)] mit dem Kaliumsalz des Toluol-4-sulfonamids, in Analogie zu Beispiel 71 (a), lieferte das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Hydroxy-3-(4-methyl-phenyl)sulfonylamino]-propoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als weißen Festkörper; MS : 661 (M+H)⁺;

(d) Die Epoxidöffnung des Gemisches des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[(RS)-4-oxiranylmethoxy-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (d)] mit Benzylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran lieferte das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Hydroxy-4-phenyl-butoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters, dessen Alkylierung mit Allylbromid, analog Beispiel 1 (g), das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-[(RS)-2-Allyloxy-4-phenyl-butoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Öl ergab; MS : 621 (M)⁺.

Beispiel 122

Durch Abspaltung der BOC-Gruppe wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-propoxy)-phenyl]-piperidin Trifluoracetat als
5 farbloser Festkörper; MS : 452 (M+H)⁺;
- 2) - aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenyl-butoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenyl-butoxy)-phenyl]-piperidin Trifluoracetat als
10 farbloser Festkörper; MS : 466 (M+H)⁺;
- 3) - aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(5-phenyl-pentyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(5-phenyl-pentyloxy)-phenyl]-piperidin Trifluoracetat
15 als farbloser Festkörper; MS : 480 (M+H)⁺;
- 4) - aus dem (E)-(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-allyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (E)-(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-allyloxy)-phenyl]-piperidin als farbloser
20 Festkörper; MS : 450 (M+H)⁺;
- 5) - aus dem (E)-(3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-allyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (E)-(3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-allyloxy)-phenyl]-piperidin als beiger Festkörper; MS : 510 (M+H)⁺;
25
- 6) - aus dem (E)-(3RS,4RS)-3-(4-Methylsulfanyl-benzyloxy)-4-[4-(3-phenyl-allyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (E)-(3RS,4RS)-3-(4-Methylsulfanyl-benzyloxy)-4-[4-(3-phenyl-allyloxy)-phenyl]-piperidin als gelbliches Öl;
30 MS : 446 (M+H)⁺;
- 7) - aus dem (E)-(3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenyl-but-3-enyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das

(E)-(3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenyl-but-3-enyloxy)-phenyl]-piperidin als beiger Festkörper; MS : 524 (M+H)⁺;

8) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Cyano-benzyloxy)-phenyl]-3-[1-(2-methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-[4-[3-[1-(2-Methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-4-yl]-phenoxy-methyl]-benzonitril als viskoses, hellgelbes Öl; MS : 523 (M+H)⁺;

9) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenyl-butoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid das (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenyl-butoxy)-phenyl]-piperidin als beiger Festkörper; MS : 526 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit 1-Brom-3-phenylpropan in Gegenwart von Kaliumcarbonat der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(3-phenyl-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen Alkylierung, analog Beispiel 1 (g), mit 2-Brommethyl-naphthalin den (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper lieferte; MS : 551 (M)⁺.

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit dem Mesylat des 4-Phenyl-butanols, das nach allgemein bekanntem Verfahren hergestellt worden war, in Gegenwart von Kaliumcarbonat der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(4-phenyl-butoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen Alkylierung, analog Beispiel 1 (g), mit 2-Brommethyl-naphthalin den (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenyl-butoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl lieferte; MS : 566 (M+H)⁺.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit dem Mesylat des 5-Phenyl-pentanols, das nach allgemein bekanntem Verfahren
5 hergestellt worden war, in Gegenwart von Kaliumcarbonat in DMF der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(3-phenyl-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen Alkylierung, analog Beispiel 1 (g), mit 2-Brommethyl-naphthalin den (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(5-phenyl-pentyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörpern lieferte; MS : 580
10 (M+H)⁺.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit Cinnamylbromid in
15 Gegenwart von Kaliumcarbonat in Aceton der (E)-(3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(3-phenyl-allyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen Alkylierung, analog Beispiel 1 (g), mit 2-Brommethyl-naphthalin den (E)-(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-allyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als
20 farblosen Festkörper lieferte; MS : 550 (M+H)⁺.

(e) Die Alkylierung des (E)-(3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(3-phenyl-allyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters, analog Beispiel 1 (g), mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin [J.Org.Chem. (1983), 48(19), 3265-3268] ergab den (E)-(3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-allyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure
25 tert-butylester als gelblichen Festkörper; MS : 610 (M+H)⁺.

(f) Die Alkylierung des (E)-(3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(3-phenyl-allyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters, analog Beispiel 1 (g), mit 4-Methylthio-benzylchlorid [J.Org.Chem. (1988), 53(3), 561-569] ergab den (E)-(3RS,4RS)-3-(4-Methylsulfanyl-benzyloxy)-4-[4-(3-phenyl-allyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelblichen
30 Festkörper; MS : 546 (M+H)⁺.

(g) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit dem Mesylat des (E)-4-
35

Phenyl-3-buten-1-ols der (E)-(3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(4-phenyl-but-3-enyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen Alkylierung, analog Beispiel 1 (g), mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin den (E)-(3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenyl-but-3-enyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als viskoses, hellgelbes Öl lieferte; MS : 624 (M+H)⁺.

Der als Alkylierungsmittel eingesetzte Methansulfonsäure (E)-4-phenyl-but-3-enylester wurde wie folgt hergestellt:

(α) Eine Lösung von 3.24 (20 mMol) (E)-Styrylessigsäure in 20 ml Methanol, 2 ml Trimethylorthoformiat und 192 mg (2 mMol) Methansulfonsäure wurde während einer Stunde bei 50 °C unter Argon gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 2 mMol Natriummethylat neutralisiert und anschließend das Lösungsmittelgemisch unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhielt den (E)-4-Phenyl-but-3-ensäure methylester als farblose Flüssigkeit in quantitativer Ausbeute; MS : 176 (M)⁺.

(β) In analoger Weise wie in Beispiel 5 (b) beschrieben, wurde durch Reduktion des (E)-4-Phenyl-but-3-ensäure methylesters mittels Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran das (E)-4-Phenyl-but-3-en-1-ol erhalten, das in Analogie zu dem zur Herstellung des (Z)-Isomers in J.Chem.Soc. Perk.Trans. 1 (1988), (6), 1517-1519 beschriebenen Verfahren zum Methansulfonsäure (E)-4-phenyl-but-3-enylester umgesetzt wurde.

(h) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (b)] mit 2-Chlormethyl-1-(2-methoxy-äthoxy)-naphthalin der (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-[1-(2-methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, aus dem nach Abspaltung der Allyl-Gruppe mittels Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-diacetat, analog Beispiel 152 (e), der (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(2-methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester resultierte, dessen Alkylierung, analog Beispiel 44 (e), mit 3-Brommethyl-benzonitril den (3RS,4RS)-4-[4-(3-Cyano-benzyloxy)-phenyl]-3-[1-(2-methoxy-äthoxy)-

naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl ergab; MS : 623 (M+H)⁺.

Das als Alkylierungsmittel eingesetzte 2-Chlormethyl-1-(2-methoxy-äthoxy)-naphthalin wurde wie folgt erhalten:

- 5 Durch Alkylierung des 1-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure methylesters, analog Beispiel 1 (g), mit 2-Bromäthyl-methyläther wurde der 1-(2-Methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-carbonsäure methylester erhalten, der in der Folge, analog Beispiel 5 (b)-(c), zunächst zum [1-(2-Methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol und dann zum 2-
10 Chlormethyl-1-(2-methoxy-äthoxy)-naphthalin umgesetzt wurde, das schließlich als beiger Festkörper erhalten wurde; MS : 250 (M)⁺.

- (i) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(4-phenyl-butoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 122 (b)] mit 2-
15 Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin [J.Org.Chem. (1983), 48(19),3265-3268] der (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenyl-butoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses viskoses Öl erhalten; MS : 626 (M+H)⁺.

Beispiel 123

- 20 Durch Abspaltung der BOC-Gruppe wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-
25 piperidin Hydrobromid als beiger Festkörper; MS : 542 (M+H)⁺;
- 2) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-
30 propoxy]-phenyl]-piperidin als beiger Festkörper; MS : 548 (M+H)⁺;

- 3) - aus dem (3RS,4RS)-3-(4-Methylsulfanyl-benzyloxy)-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(4-Methylsulfanyl-benzyloxy)-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin als gelbliches Harz; MS : 484 (M+H)⁺;
- 5
- 4) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylsulfanyl-propoxy)-phenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylsulfanyl-propoxy)-phenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als gelber Festkörper; MS : 558 (M+H)⁺;
- 10
- 5) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylsulfanyl-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylsulfanyl-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS : 498 (M+H)⁺;
- 15
- 6) - aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenäthyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenäthyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS : 482 (M+H)⁺;
- 20
- 7) - aus dem (3RS,4RS)-3-(4-Methylsulfanyl-benzyloxy)-4-[4-(2-phenäthyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(4-Methylsulfanyl-benzyloxy)-4-[4-(2-phenäthyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin Hydrobromid als hellgelber Festkörper; MS : 478 (M+H)⁺;
- 25
- 8) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenäthyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenäthyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 542 (M+H)⁺;
- 30
- 9) - aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(pyrimidin-2-yloxy)-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-

2-(2-[4-[3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy]-äthoxy)-piperidin Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS : 456 (M+H)⁺;

10) - aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels
5 Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS : 468 (M+H)⁺;

11) - aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenoxy-butoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels
10 Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenoxy-butoxy)-phenyl]-piperidin Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS : 482 (M+H)⁺;

12) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenoxy-butoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester
15 mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenoxy-butoxy)-phenyl]-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 542 (M+H)⁺;

13) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenylsulfanyl-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenylsulfanyl-propoxy)-phenyl]-piperidin als brauner Festkörper; MS : 544 (M+H)⁺;

14) - aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenoxy-but-2-ynyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels
25 Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenoxy-but-2-ynyloxy)-phenyl]-piperidin als gelbes, viskoses Öl; MS : 478 (M+H)⁺;

15) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenoxy-but-2-ynyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenoxy-but-2-ynyloxy)-phenyl]-piperidin als brauner Festkörper; MS : 538 (M+H)⁺;

- 16) - aus dem (E)-(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenoxy-but-2-enyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (E)-(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenoxy-but-2-enyloxy)-phenyl]-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 480 (M+H)⁺;
- 17) - aus dem (Z)-(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenoxy-but-2-enyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (Z)-(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenoxy-but-2-enyloxy)-phenyl]-piperidin als hellgelber Festkörper; MS : 480 (M+H)⁺;
- 18) - aus dem (3RS,4RS)-3-(4,8-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(4,8-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin als beiger Festkörper; MS : 548 (M+H)⁺;
- 19) - aus dem (3RS,4RS)-3-(7-Hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-7-[4-[4-[3-(Thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-ol als farbloser Festkörper; MS : 504 (M+H)⁺;
- 20) - aus dem (3RS,4RS)-3-[8-Methoxy-4-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-[8-Methoxy-4-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin als beiger Festkörper; MS : 606 (M+H)⁺;
- 21) - aus dem Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-[7-[(RS)-2,3-Dimethoxy-propoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-[7-[(RS)-2,3-Dimethoxy-propoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidins als gelbes viskoses Öl; MS : 606 (M+H)⁺;

- 22) - aus dem Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-[1-[(RS)-2,3-Dimethoxy-propoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das Gemisch des (3RS,4RS)- and
5 (3SR,4SR)-3-[1-[(RS)-2,3-Dimethoxy-propoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidins als gelbes viskoses Öl; MS : 606 (M+H)⁺;
- 23) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(thiophen-3-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure
10 tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiophen-3-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin als brauner Festkörper; MS : 548 (M+H)⁺;
- 24) - aus dem (3RS,4RS)-3-(7-Hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(thiophen-3-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-
15 butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-7-[4-[4-[3-(Thiophen-3-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-ol als brauner Festkörper; MS : 504 (M+H)⁺;
- 25) - aus dem (3RS,4RS)-3-[8-Methoxy-4-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-{4-[3-(thiophen-3-ylmethoxy)-propoxy]-
20 phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-[8-Methoxy-4-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiophen-3-ymethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin als gelbliches viskoses Öl; MS : 606 (M+H)⁺;
- 26) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester
25 mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin als gelbes viskoses Öl; MS : 528 (M+H)⁺;
- 27) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure
30 tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin als hellbrauner Festkörper; MS : 558 (M+H)⁺;

- 28) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(3-methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(3-methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin als gelbes viskoses Öl; MS : 558 (M+H)⁺;
- 29) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als gelbes halbfestes Produkt; MS : 562 (M+H)⁺;
- 30) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-phenylsulfanyl)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-phenylsulfanyl)-propoxy]-phenyl]-piperidin als gelbes viskoses Öl; MS : 574 (M+H)⁺;
- 31) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylsulfanyl-propoxy)-phenyl]-3-(4,8-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylsulfanyl-propoxy)-phenyl]-3-(4,8-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 558 (M+H)⁺;
- 32) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin als gelber Sirup; MS : 572 (M+H)⁺;
- 33) - aus dem 1:1-Gemisch des (3R,4R)- und (3S,4S)-3-[7-[(R)-2-Hydroxy-3-morpholin-4-yl-propoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mittels Chlorwasserstoff in Methanol das 1:1 Gemisch des (R)-1-Morpholin-4-yl-3-[(3R,4R)- und -[(3S,4S)-7-[4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-propan-2-ol Dihydrochlorid als beiger Festkörper; MS : 647 (M+H)⁺;

34) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenäthyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenäthyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin, das wie folgt weiter oxidiert wurde:

Zu einer Lösung von 118 mg (0.22 mMol) (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenäthyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin in 10 ml Acetonitril wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 240 mg Cer(IV)-ammoniumnitrat in 1 ml Wasser getropft. Die Reaktionslösung wurde 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt, die organische Phase getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 9:1-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 95 mg (85 % d.Th.) (3RS,4RS)-2-[4-[4-(2-Phenäthyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-[1,4]naphthochinon als roter Festkörper erhalten; MS : 512 (M+H)⁺

Die als Ausgangssubstanzen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (n)] mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin [J.Org.Chem. (1983), 48(19),3265-3268] der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 642 (M+H)⁺.

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (RS)-2-(3-Brom-propoxy)-tetrahydro-pyrans mit 2-Hydroxymethyl-thiophen in DMF das (RS)-2-[3-(Thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-tetrahydro-pyran erhalten, das nach Abspaltung der THP-Gruppe, analog Beispiel 53 (c), das 3-(Thiophen-2-ylmethoxy)-propan-1-ol lieferte. Die darauffolgende Umwandlung zum Mesylat nach literaturbekanntem Verfahren und die damit erfolgende Alkylierung,

analog Beispiel 44 (e), des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] ergab den (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester. Durch Alkylierung mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin, analog Beispiel 1 (g), wurde
5 der (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes Harz erhalten; MS : 648 (M+H)⁺.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 4-Methylthio-benzylchlorid [J.Org.Chem. (1988), 53(3), 561-569] der (3RS,4RS)-3-(4-Methylsulfanyl-benzyloxy)-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester
10 als gelbliches Öl erhalten; MS : 584 (M+H)⁺.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit (3-Brom-propylsulfanylmethyl)-benzol [J.Org.Chem. (1986), 51, 846-850] in Gegenwart von Kaliumcarbonat der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylsulfanyl-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen Alkylierung mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin, analog Beispiel 1 (g), den (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylsulfanyl-propoxy)-phenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes Öl ergab; MS : 584 (M+H)⁺.
20 25

(e) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylsulfanyl-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethyl-naphthalin der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylsulfanyl-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Harz erhalten; MS : 598 (M+H)⁺.
30

(f) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit dem Mesylat des 2-Phenäthyloxy-äthanols [J.Med.Chem. (1983), 26 (11), 1570-1576],
35

hergestellt nach literaturbekanntem Verfahren, in Gegenwart von Kaliumcarbonat der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(2-phenäthyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen Alkylierung, analog Beispiel 1 (g), den (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenäthyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblores Öl lieferte; MS : 582 (M+H)⁺.

(g) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(2-phenäthyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 4-Methylthio-benzylchlorid [J.Org.Chem. (1988), 53(3), 561-569] der (3RS,4RS)-3-(4-Methylsulfanyl-benzyloxy)-4-[4-(2-phenäthyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblores Öl erhalten; MS : 578 (M+H)⁺.

(h) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(2-phenäthyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin der (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenäthyloxy-äthoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelber Festkörper erhalten; MS : 642 (M+H)⁺.

(i) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(2-Hydroxy-äthoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 53 (c)] mit 2-Chlor-pyrimidin der (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[2-(pyrimidin-2-yloxy)-äthoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 556 (M+H)⁺.

(j) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit dem Mesylat des 3-Phenoxy-propanols, das nach literaturbekanntem Verfahren hergestellt worden war, der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen Alkylierung mit 2-Brommethyl-naphthalin, analog Beispiel 1 (g), den (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenoxy-propoxy)-

phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper lieferte; MS : 568 (M+H)⁺.

(k) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit (E)-(4-Brom-but-2-enyloxy)-benzol der (E)-(3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(4-phenoxy-but-2-enyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten. Die anschließende Hydrierung mit Palladium/Kohle, analog Beispiel 73 (c) lieferte den (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(4-phenoxy-butoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, dessen Alkylierung mit 2-Brommethyl-naphthalin, analog Beispiel 1 (g), den (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenoxy-butoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper ergab; MS : 582 (M+H)⁺.

Das als Alkylierungsmittel eingesetzte (E)-(4-Brom-but-2-enyloxy)-benzol wurde, in analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, durch Alkylierung von Phenol mit 1,4-Dibrom-2-buten erhalten.

(l) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(4-phenoxy-butoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin der (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenoxy-butoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelber Festkörper erhalten; MS : 642 (M+H)⁺.

(m) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit dem Mesylat des 3-Phenylthio-propanols, das nach literaturbekanntem Verfahren hergestellt worden war, der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(3-phenylsulfanyl-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-

carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen Alkylierung, analog Beispiel 1 (g), mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin den (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenylsulfanyl-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbes, viskoses Öl lieferte; MS : 644 (M+H)⁺.

- (n) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit Methansulfonsäure 4-phenoxy-but-2-ynylester der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(4-phenoxy-but-2-ynyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen Alkylierung mit 2-Brommethyl-naphthalin den (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenoxy-but-2-ynyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes, viskoses Öl ergab; MS : 578 (M+H)⁺.
- 10 Der als Alkylierungsmittel eingesetzte Methansulfonsäure 4-phenoxy-but-2-ynylester wurde, in analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, durch Alkylierung von Phenol mit dem Dimesylat des 2-Butyn-1,4-diols, das nach literaturbekanntem Verfahren hergestellt worden war, erhalten.
- 15 (o) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(4-phenoxy-but-2-ynyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin der (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenoxy-but-2-ynyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelber Festkörper erhalten; MS : 638 (M+H)⁺.
- 20 (p) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (E)-(3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(4-phenoxy-but-2-ynyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 123 (k)] mit 2-Brommethyl-naphthalin der (E)-(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenoxy-but-2-ynyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 580 (M+H)⁺.
- 25 (q) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit Methansulfonsäure (Z)-4-phenoxy-but-2-ynylester der (Z)-(3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(4-phenoxy-but-2-ynyloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen Alkylierung mit 2-Brommethyl-naphthalin den (Z)-(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(4-phenoxy-but-2-ynyloxy)-phenyl]-
- 30

piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper ergab;
MS : 580 (M+H)⁺.

Der als Alkylierungsmittel eingesetzte Methansulfonsäure (Z)-4-
phenoxy-but-2-enylester wurde, in analoger Weise wie in Beispiel 44 (e)
5 beschrieben, durch Alkylierung von Phenol mit dem Methansulfon-
säure (Z)-4-methylsulfonyloxy-but-2-enylester, der nach literatur-
bekanntem Verfahren aus (Z)-2-Buten-1,4-diol hergestellt worden war,
erhalten.

(r) In analoger Weise wie in Beispiel 1 g) beschrieben, wurde durch
10 Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-
propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 123
b)] mit 2-Chlormethy-4,8-dimethoxy-naphthalin der (3RS,4RS)-3-(4,8-
Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-
propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als beiger
15 Festkörper erhalten; MS : 648 (M+H)⁺.

Das als Alkylierungsmittel eingesetzte 2-Chlormethy-4,8-dimethoxy-
naphthalin wurde wie folgt erhalten:

(α) In analoger Weise wie in Beispiel 5 b) beschrieben, wurde durch
20 Reduktion des 4,8-Dimethoxy-naphthalin-2-carbonsäure methylesters
(J.Chem.Soc. 1959, 1024) mittels Lithiumaluminiumhydrid das (4,8-
Dimethoxy-naphthalin-2-yl)-methanol, MS : 218 (M)⁺, als farbloser
Festkörper erhalten.

(β) Zu einer auf -10 °C abgekühlten Lösung von 7.7 g (35.3 mMol) (4,8-
Dimethoxy-naphthalin-2-yl)-methanol und 4.4 g (38.8 mMol)
25 Triäthylamin in 50 ml Methylenchlorid wurde eine Lösung von 3.92 g
Methansulfonsäurechlorid in 20 ml Methylenchlorid getropft. Das
Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur
gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 50 ml eiskalter Natrium-
hydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, die wäßrige Phase
30 abgetrennt und mit 25 ml Methylenchlorid nachextrahiert. Die
vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat
getrocknet und anschließend unter verminderten Druck eingedampft.
Der Rückstand wurde zur Reinigung über eine Schicht Kieselgel
filtriert unter Verwendung von Methylenchlorid als Eluierungsmittel.

Es wurden 7.2 g 2-Chlormethyl-4,8-dimethoxy-naphthalin als beiger Festkörper erhalten; MS : 296 (M)⁺

(s) In analoger Weise wie in Beispiel 1 g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 123 b)] mit 2-Chlormethyl-7-(b-trimethyl-silyläthoxymethoxy)-naphthalin [Beispiel 6 u)] der (3RS,4RS)-4-[4-[3-(Thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-3-[7-(2-trimethylsilanyl-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses viskoses Öl erhalten, MS : 734 (M+H)⁺, aus dem durch Abspaltung der SEM-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol der (3RS,4RS)-3-(7-Hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten wurde; MS : 604 (M+H)⁺.

(t) In analoger Weise wie in Beispiel 1 g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 123 b)] mit 3-Chlormethyl-5-methoxy-1-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin der (3RS,4RS)-3-[8-Methoxy-4-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes viskoses Öl erhalten; MS : 706 (M+H)⁺.

Das als Alkylierungsmittel eingesetzte 3-Chlormethyl-5-methoxy-1-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin wurde wie folgt hergestellt:

In analoger Weise wie in Beispiel 44 e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des 4-Hydroxy-8-methoxy-naphthalin-2-carbonsäure methylesters [Justus Liebigs Ann.Chem. (1967), 702, 94-100] mit dem Mesylat des 3-Methoxy-butan-1-ols, hergestellt nach literaturbekanntem Verfahren, der 8-Methoxy-4-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-carbonsäure äthylester erhalten, dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, analog Beispiel 5 (b), das [8-Methoxy-4-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol ergab. Die sich anschließende Chlorierung, analog Beispiel 123 (r) (β), lieferte das 3-Chlormethyl-5-methoxy-1-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin als hellgelbe Flüssigkeit; MS : 276 (M)⁺.

(u) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 123 b)] mit (RS)-2-Chlormethyl-7-(2,3-dimethoxy-propoxy)-naphthalin das
5 Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-[7-[(RS)-2,3-Dimethoxy-propoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses viskoses Öl erhalten; MS : 706 (M+H)+.

Das als Alkylierungsmittel eingesetzte (RS)-2-Chlormethyl-7-(2,3-dimethoxy-propoxy)-naphthalin wurde wie folgt hergestellt:

In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des 7-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure äthylesters (EPA 61800) mit dem Mesylat des (RS)-2,3-Dimethoxy-propan-1-ols (J.Chem.Soc. C, 1966, 415-419), hergestellt nach literaturbekannter
15 Weise, der (RS)-7-(2,3-Dimethoxy-propoxy)-naphthalin-2-carbonsäure methylester erhalten, dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, analog Beispiel 5 (b), das (RS)-[7-(2,3-Dimethoxy-propoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol ergab. Die sich anschließende Chlorierung, analog Beispiel 123 (r) (β), lieferte das (RS)-2-Chlormethyl-7-(2,3-dimethoxy-propoxy)-naphthalin als farblosen Festkörper; MS : 294 (M)+.

(v) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 123 (b)] mit (RS)-2-Chlormethyl-1-(2,3-dimethoxy-propoxy)-naphthalin das
25 Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-3-[1-[(RS)-2,3-Dimethoxy-propoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Öl erhalten; MS : 706 (M+H)+.

Das als Alkylierungsmittel eingesetzte (RS)-2-Chlormethyl-1-(2,3-dimethoxy-propoxy)-naphthalin wurde wie folgt hergestellt:

In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des 1-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure methylesters mit dem Mesylat des (RS)-2,3-Dimethoxy-propan-1-ols (J.Chem.Soc. C, 1966, 415-419), hergestellt nach literaturbekannter Weise, der (RS)-1-(2,3-

Dimethoxy-propoxy)-naphthalin-2-carbonsäure methylester erhalten, dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, analog Beispiel 5 (b), das (RS)-[1-(2,3-Dimethoxy-propoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol ergab. Die sich anschließende Chlorierung, analog Beispiel 123 (r) (β), lieferte
5 das (RS)-2-Chlormethyl-1-(2,3-dimethoxy-propoxy)-naphthalin als farbloses viskoses Öl; MS : 294 (M)+.

(w) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (RS)-2-(3-Brom-propoxy)-tetrahydro-pyrans mit 3-Hydroxymethyl-thiophen in DMF das (RS)-2-[3-(Thiophen-3-ylmethoxy)-propoxy]-tetrahydro-pyran erhalten, das nach Abspaltung der THP-Gruppe, analog Beispiel 53 (c), das 3-(Thiophen-3-ylmethoxy)-propan-1-ol lieferte. Die darauffolgende Umwandlung zum Mesylat nach literaturbekanntem Verfahren und die damit erfolgende Alkylierung, analog Beispiel 44 (e), des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] ergab den
10 (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(thiophen-3-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester. Durch Alkylierung mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin, analog Beispiel 1 (g), wurde der (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiophen-3-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelber Festkörper erhalten; MS : 648 (M+H)+.
20

(x) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(thiophen-3-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Allyloxy-7-chlormethyl-naphthalin der (3RS,4RS)-3-(7-Allyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiophen-3-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, aus dem nach Abspaltung der Allyl-Gruppe mittels Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-diacetat, analog Beispiel 152 (e), der (3RS,4RS)-3-(7-Hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(thiophen-3-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbliches viskoses Öl erhalten wurde; MS : 604 (M+H)+.
25
30

Das als Alkylierungsmittel eingesetzte 2-Allyloxy-7-chlormethyl-naphthalin wurde wie folgt hergestellt:

In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des 7-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure äthylesters (EPA 61800) mit Allylbromid der 7-Allyloxy-naphthalin-2-carbonsäure methylester erhalten, dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, analog Beispiel 5 (b), das (7-Allyloxy-naphthalin-2-yl)-methanol ergab. Die sich anschließende Chlorierung, analog Beispiel 123 (r) (β), lieferte das 2-Allyloxy-7-chlormethyl-naphthalinal als farblosen Festkörper; MS : 232 (M)⁺.

(y) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(thiophen-3-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 3-Chlormethyl-5-methoxy-1-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin [Beispiel 123 (t)] der (3RS,4RS)-3-[8-Methoxy-4-(3-methoxy-propoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(thiophen-3-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes viskoses Öl erhalten; MS : 723 (M+NH₄)⁺.

(z) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 123 (j)] mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin der (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als viskoses gelbes Öl erhalten; MS : 628 (M+H)⁺.

(aa) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit 1-(3-Brom-propoxy)-2-methoxy-benzol der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen weitere Alkylierung mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin den (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelben Festkörper ergab; MS : 657 (M)⁺.

Das als Alkylierungsmittel eingesetzte 1-(3-Brom-propoxy)-2-methoxy-benzol wurde, analog Beispiel 44 (e), durch Alkylierung von 2-

Methoxyphenol mit 1,3-Dibrom-propan als farblose Flüssigkeit erhalten; MS : 244, 246 (M)⁺.

5 (bb) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit 1-(3-Brom-propoxy)-3-methoxy-benzol der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-{4-[3-(3-methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen weitere Alkylierung mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin den (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-
10 {4-[3-(3-methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelben Festkörper ergab; MS : 658 (M+H)⁺.

Das als Alkylierungsmittel eingesetzte 1-(3-Brom-propoxy)-3-methoxy-benzol wurde, analog Beispiel 44 (e), durch Alkylierung von 3-Methoxyphenol mit 1,3-Dibrom-propan als farblose Flüssigkeit
15 erhalten; MS : 244, 246 (M)⁺.

(cc) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit 1-(3-Brom-propoxy)-2-chlor-benzol der (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-
20 hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen weitere Alkylierung mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin den (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses viskoses Öl ergab; MS : 662 (M+H)⁺.

25 Das als Alkylierungsmittel eingesetzte 1-(3-Brom-propoxy)-2-chlor-benzol wurde, analog Beispiel 44 (e), durch Alkylierung von 2-Chlorphenol mit 1,3-Dibrom-propan als farblose Flüssigkeit erhalten; MS : 248 (M)⁺.

(dd) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch
30 Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit Methansulfonsäure 3-(2-methoxy-phenylsulfanyl)-propylester der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-phenylsulfanyl)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen weitere Alkylierung mit 2-Chlormethyl-

1,4-dimethoxy-naphthalin den (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-phenylsulfanyl)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes viskoses Öl ergab; MS : 674 (M+H)⁺.

- 5 Der als Alkylierungsmittel eingesetzte Methansulfonsäure 3-(2-methoxy-phenylsulfanyl)-propylester wurde wie folgt hergestellt:

(α) In analoger Weise wie in Beispiel 44 e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des 2-Methoxy-thiophenols mit (RS)-2-(3-Brom-propoxy)-tetrahydro-pyran das (RS)-2-[3-(2-Methoxy-phenylsulfanyl)-propoxy]-tetrahydro-pyran erhalten.

(β) Eine Lösung von 9.5 g (RS)-2-[3-(2-Methoxy-phenylsulfanyl)-propoxy]-tetrahydro-pyran (33.6 mMol) und 1.0 g (4 mMol) Pyridinium-(toluol-4-sulfonat) in 100 ml Methanol wurde 2 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, dann der Rückstand zwischen Essigester und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde anschließend über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das 3-(2-Methoxy-phenylsulfanyl)-propan-1-ol wurde als gelbliche Flüssigkeit in quantitativer Ausbeute erhalten; MS : 198 (M)⁺.

Die nach allgemein bekanntem Verfahren erfolgende Umsetzung mit Mesylechlorid lieferte den Methansulfonsäure 3-(2-methoxy-phenylsulfanyl)-propylester als hellgelbe Flüssigkeit; MS : 276 (M)⁺.

- (ee) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylsulfanyl-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 123 d)] mit 3-Chlormethyl-1,5-dimethoxy-naphthalin [Beispiel 123 r)] der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylsulfanyl-propoxy)-phenyl]-3-(4,8-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbes viskoses Öl erhalten; MS : 658 (M+H)⁺.

(ff) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin der (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-

naphthalin-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelber Sirup erhalten; MS : 689 (M+NH₄)⁺.

- 5 (gg) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-(7-Hydroxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 123 (s)] mit Toluol-4-sulfonsäure (R)-oxiranylmethylester das 1:1-Gemisch des (3R,4R)- und (3S,4S)-3-[(R)-7-Oxiranylmethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-{4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters, MS : 660 (M+H)⁺, als gelbliches viskoses Öl erhalten. Die darauffolgende Epoxidöffnung, analog Beispiel 71 (a), mit Morpholin lieferte das 1:1-Gemisch des (3R,4R)- und (3S,4S)-3-[7-[(R)-2-Hydroxy-3-morpholin-4-yl-propoxy]-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-{4-[3-(thiophen-2-ylmethoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl esters als farblosen Festkörper; MS : 747 (M+H)⁺.
- 10
- 15

Beispiel 124

Durch Abspaltung der BOC-Gruppe wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 20 1) - Aus (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-3-(4-methylsulfanyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-3-(4-methylsulfanyl-benzyloxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 518 (M+H)⁺;
- 25 2) - aus dem 3-(4-Methansulfonyl-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-{4-[3-(2-Methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-3-(4-methylsulfonyl-benzyloxy)-piperidin als beiger Festkörper; MS : 550 (M+H)⁺;
- 30 3) - aus dem Gemisch des (3RS,4RS)-3-[4-[(RS)- und -[(SR)-2,3-Dimethoxy-propoxy]-8-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-piperidin-1-

carbonsäure tert-butylesters mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das Gemisch des (3RS,4RS)-3-[4-[(RS)- und -[(SR)-2,3-dimethoxy-propoxy]-8-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-phenyl]-piperidins als beiger Festkörper;
5 MS : 670 (M+H)⁺;

4) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-phenyl]-piperidin als beiger Festkörper; MS : 582 (M+H)⁺;
10

5) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-phenyl]-piperidin als beiger Festkörper; MS : 642 (M+H)⁺;
15

6) - aus dem (3RS,4RS)-3-(4-Methylsulfanyl-benzyloxy)-4-[4-(3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(4-Methylsulfanyl-benzyloxy)-4-[4-(3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin als hellgelbes, viskoses Öl; MS : 494 (M+H)⁺;
20

7) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin als beiger Festkörper; MS : 558 (M+H)⁺;
25

8) - aus dem 3-[1-(2-Methoxy-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-(3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid unter gleichzeitiger Abspaltung der MEM-Gruppe das (3RS,4RS)-2-[4-[4-(3-Thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-
30

piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-1-ol als brauner Festkörper; MS : 514 (M+H)⁺;

5 9) - aus dem (3RS,4RS)-3-[1-(2-Methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-(3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-[1-(2-Methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-(3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin Hydrobromid als farbloser Festkörper; MS : 572 (M+H)⁺;

10 10) - aus dem (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS : 498 (M+H)⁺;

15 11) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Furan-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Furan-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Trifluoracetat
20 als farbloser Festkörper; MS : 482 (M+H)⁺;

25 12) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Chlor-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Chlor-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS : 526 (M+H)⁺;

30 13) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenyl-oxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenyl-oxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 551 (M+H)⁺;

14) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenyl-thiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1,4-

Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenyl-thiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin als beiger Festkörper; MS : 567 (M+H)⁺;

15 15) - aus dem (3RS,4RS)-3-[1-(2-Methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-(3-phenyl-isoxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-[1-(2-Methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-(3-phenyl-isoxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 565 (M+H)⁺;

10 16) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-isoxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-isoxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin als farbloser Festkörper; MS : 551 (M+H)⁺;

15 17) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1-Methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-isoxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Trifluoressigsäure in Methylenchlorid das (3RS,4RS)-3-(1-Methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-isoxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin Trifluoracetat als farbloser Festkörper; MS : 521 (M+H)⁺.

20 Die als Ausgangssubstanzen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (b)] mit 4-Methylthio-
25 benzylchlorid [J.Org.Chem. (1988), 53(3), 561-569] der (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-(4-methylsulfanyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, aus dem durch Abspaltung der Allyl-Gruppe mittels Bis-(triphenyl-phosphin)-palladium(II)-diacetat, analog Beispiel 152 (e), der (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-(4-methylsulfanyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester
30 erhalten wurde. Die darauffolgende Alkylierung mit 5-Brommethyl-3-(2-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol, analog Beispiel 44 (e), ergab den (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-

phenyl)-3-(4-methylsulfanyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes, viskoses Öl; MS : 618 (M+H)⁺.

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 152 (c) beschrieben, wurde durch Oxidation des (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-phenyl]-3-(4-methylsulfanyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit m-Chlorperbenzoesäure der (3RS,4RS)-3-(4-Methansulfonyl-benzyloxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als beiger Festkörper erhalten; MS : 650 (M+H)⁺.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (b)] mit (RS)-3-Chlormethyl-1-(2,3-dimethoxy-propoxy)-5-methoxy-naphthalin das Gemisch des (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-[4-[(RS)- und [(SR)-2,3-dimethoxy-propoxy]-8-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters erhalten, aus dem durch Abspaltung der Allyl-Gruppe mittels Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-diacetat, analog Beispiel 152 (e), das Gemisch des (3RS,4RS)-3-[4-[(RS)- und [(SR)-2,3-Dimethoxy-propoxy]-8-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters erhalten wurde. Die darauffolgende Alkylierung mit 5-Brommethyl-3-(2-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol, analog Beispiel 44 (e), ergab das Gemisch des (3RS,4RS)-3-[4-[(RS)- und [(SR)-2,3-Dimethoxy-propoxy]-8-methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als beigen Festkörper; MS : 770 (M+H)⁺.

Das als Alkylierungsmittel eingesetzte (RS)-3-Chlormethyl-1-(2,3-dimethoxy-propoxy)-5-methoxy-naphthalin wurde wie folgt hergestellt:

Der 4-Acetoxy-8-methoxy-naphthalin-2-carbonsäure äthylester [Chem.Pharm.Bull.19 (6), 1245-1256 (1971)] wurde mittels wäßrigem Kaliumcarbonat in Äthanol zum 4-Hydroxy-8-methoxy-naphthalin-2-carbonsäure äthylester verseift, der, in Analogie zu Beispiel 44 (e), in Gegenwart von Kaliumcarbonat mit Methansulfonsäure (RS)-2,3-dimethoxy-propylester, das nach literaturbekanntem Verfahren aus (RS)-2,3-Dimethoxy-propan-1-ol [J.Chem.Soc. (1931), 450] erhalten

worden war, zum (RS)-4-(2,3-Dimethoxy-propoxy)-8-methoxy-naphthalin-2-carbonsäure äthylester alkyliert wurde. Die darauffolgende Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid, analog Beispiel 5 (b), ergab das (RS)-[4-(2,3-Dimethoxy-propoxy)-8-methoxy-naphthalin-2-yl]-methanol, das in Analogie zu Beispiel 5 (c) in das (RS)-3-Chlormethyl-1-(2,3-dimethoxy-propoxy)-5-methoxy-naphthalin überführt wurde; MS : 324 (M)⁺.

(d) Die Alkylierung des (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 152 (e)] mit 5-Brommethyl-3-(2-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol, analog Beispiel 44 (e), ergab den (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS : 682 (M+H)⁺.

(e) Die Alkylierung des (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 152 (e)] mit 5-Brommethyl-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol, analog Beispiel 44 (e), ergab den (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS : 742 (M+H)⁺.

(f) Die Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 61 (c)] mit 5-Brommethyl-3-(2-chlor-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol, analog Beispiel 44 (e), ergab den (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-Chlor-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelben Festkörper; MS : 626 (M+H)⁺.

(g) Die Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-(4-methylsulfanyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 5-Brommethyl-3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol, analog Beispiel 44 (e), ergab den (3RS,4RS)-3-(4-Methylsulfanyl-benzyloxy)-4-[4-(3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS : 594 (M+H)⁺.

(h) Die Alkylierung des (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 152 (e)] mit 5-Brommethyl-3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol, analog Beispiel 44 (e), ergab den (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses, viskoses Öl; MS : 658 (M+H)⁺.

(i) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (b)] mit 2-Chlormethyl-1-(2-methoxy-äthoxymethoxy)-naphthalin der (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-[1-(2-methoxy-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, aus dem durch Abspaltung der Allyl-Gruppe mittels Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-diacetat, analog Beispiel 152 (e), der (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(2-methoxy-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten wurde. Die darauffolgende Alkylierung mit 5-Brommethyl-3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol, analog Beispiel 44 (e), ergab den (3RS,4RS)-3-[1-(2-Methoxy-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-(3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses, viskoses Öl; MS : 702 (M+H)⁺.

Das als Alkylierungsmittel eingesetzte 2-Chlormethyl-1-(2-methoxy-äthoxymethoxy)-naphthalin wurde wie folgt hergestellt:

(α) Eine Lösung von 2.3 g (11.4 mMol) 1-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure methylester in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde mit 0.51 g (17 mMol) Natriumhydrid (80 %ig) versetzt und anschließend unter Eiskühlung 2.13 g 2-Methoxy-äthoxymethylchlorid zugetropft. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Zur Reinigung des Rohprodukts wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 9:1-Gemisches von Methylenchlorid und Äther als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden neben 1.55 g Ausgangsmaterial 1.2 g 1-(2-Methoxy-

äthoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäure methyl ester erhalten; MS : 290 (M)⁺.

(β) In analoger Weise wie in Beispiel 5 (b)-(c) beschrieben, wurde aus dem 1-(2-Methoxy-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäure methylester durch Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid das [1-(2-Methoxy-äthoxymethoxy)-naphthalin-2-yl]-methanol erhalten, das dann in das 2-Chlormethyl-1-(2-methoxy-äthoxymethoxy)-naphthalin überführt wurde; MS : 280 (M)⁺.

(j) Die Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(2-methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 122 (h)] mit 5-Brommethyl-3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol, analog Beispiel 44 (e), ergab den (3RS,4RS)-3-[1-(2-Methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-(3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl als farblores, viskoses Öl; MS : 672 (M+H)⁺.

(k) Die Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 61 (c)] mit 5-Brommethyl-3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol, analog Beispiel 44 (e), ergab den (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblores, viskoses Öl; MS : 597 (M+H)⁺.

(l) Die Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 61 (c)] mit 5-Brommethyl-3-furan-2-yl-[1,2,4]oxadiazol, analog Beispiel 44 (e), ergab den (3RS,4RS)-4-[4-(3-Furan-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS : 582 (M+H)⁺.

(m) Die Alkylierung des (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 152 (e)] mit 4-Chlormethyl-2-phenyl-oxazol [Arch.Pharmazie (1971), 425], analog Beispiel 44 (e), ergab den (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenyl-oxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS : 651 (M+H)⁺.

- (n) Die Alkylierung des (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 152 (e)] mit 4-Chlormethyl-2-phenyl-thiazol [Chem.Ber. (1961), 2887], analog Beispiel 44 (e), ergab den (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(2-phenyl-thiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelben Festkörper; MS : 667 (M+H)⁺.
- (o) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (b)] mit 2-Chlormethyl-1-(2-methoxy-äthoxy)-naphthalin [Beispiel 122 (h)] der (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-[1-(2-methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, aus dem durch Abspaltung der Allyl-Gruppe mittels Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-diacetat, analog Beispiel 152 (e), der (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(2-methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten wurde. Die darauffolgende Alkylierung mit Methansulfonsäure 3-phenyl-isoxazol-5-ylmethylester, analog Beispiel 44 (e), ergab den (3RS,4RS)-3-[1-(2-Methoxy-äthoxy)-naphthalin-2-ylmethoxy]-4-[4-(3-phenyl-isoxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS : 665 (M+H)⁺.
- (p) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 46 (b)] mit Methansulfonsäure 3-phenyl-isoxazol-5-ylmethylester, der (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(3-phenyl-isoxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten, dessen weitere Alkylierung mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin [J.Org.Chem. (1983), 48(19),3265-3268], analog Beispiel 1 (g), den (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-phenyl-isoxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper lieferte; MS : 651 (M+H)⁺.
- (q) Die Alkylierung des (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-[4-(3-phenyl-isoxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 1-Methoxy-2-brommethyl-naphthalin [Beispiel 7 (f)], analog Beispiel 1 (g), lieferte den (3RS,4RS)-3-(1-Methoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-(3-

phenyl-isoxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS : 621 (M+H)+.

Die Herstellung der als Alkylierungsmittel eingesetzten substituierten 5-Brommethyl-[1,2,4]oxadiazole:

- 5 - 5-Brommethyl-3-(2-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol,
- 5-Brommethyl-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol,
- 5-Brommethyl-3-(2-chlor-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol,
- 5-Brommethyl-3-thiophen-2-yl-[1,2,4]oxadiazol und
- 5-Brommethyl-3-furan-2-yl-[1,2,4]oxadiazol
- 10 erfolgte analog den im J.Med.Chem. 1986, 26, 2174-2183 beschriebenen Verfahren.

Der als Alkylierungsreagenz eingesetzte Methansulfonsäure 3-phenyl-isoxazol-5-ylmethylester wurde wie folgt synthetisiert:

- (α) Zu einer Lösung von 1.21 g Benzaldehydoxim in 10 ml
- 15 Methylenchlorid wurden bei -30 °C 1.47 g (11 mMol) N-Chlorsuccinimid gegeben. Nach 2 Stunden wurde eine Lösung von 1.0 g Triäthylamin und 1.4 g (RS)-Tetrahydro-2-(2-propynyloxy)-2H-pyran in 5 ml Methylenchlorid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, danach wurde das Lösungsmittel
 - 20 abdestilliert und das Rohprodukt zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung von Methylenchlorid als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhielt 1.8 g (RS)-3-Phenyl-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-isoxazol als farblose Flüssigkeit; MS : 259 (M)+.

- (β) Die anschließende Abspaltung der THP-Gruppe erfolgte analog
- 25 Beispiel 53 (c). Das so erhaltene (3-Phenyl-isoxazol-5-yl)-methanol wurde nach literaturbekanntem Verfahren in den Methansulfonsäure 3-Phenyl-isoxazol-5-ylmethylester umgewandelt und dabei als farbloser Festkörper erhalten; MS : 253 (M)+.

Beispiel 125

(a) Eine Suspension von 13.32 g (0.1 Mol) (E)-3-(4-Pyridyl)-2-propenal [Tetrahedron Letters 26, 6447 (1985)] und 19.92 g (0.1 Mol) 2-(Phenylsulfonyl)-acetamid [Synthesis 1987, 56] in 300 ml Äthanol wurde
5 unter Rühren bei Raumtemperatur während 15 Minuten tropfenweise mit 20 ml Triton B Lösung (40% in Methanol) versetzt und anschliessend während 16 Stunden bei Raumtemperatur und während 90 Minuten unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit 100 ml Eisessig versetzt und anschliessend 2.5 Stunden unter Rückfluss
10 erwärmt. Dann wurde in Wasserstrahlvakuum eingeeengt, mit 200 ml Wasser gefolgt von 16.4 g (0.2 Mol) Natriumacetat versetzt und erneut eingeeengt. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen, filtriert, das Filtrat eingeeengt und der so erhaltene Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Dabei resultierten 3.9 g (23% d. Th.) 1H-[4,4']Bipyridin-2-on in Form schwach gelber Kristalle; Smp: 263 - 265°
15 C.

(b) Zu einer Suspension von 9.0 g (52.3 mMol) 1H-[4,4']Bipyridin-2-on in 150 ml N,N-Dimethylformamid wurden 15 ml Methyliodid zugegeben und das Reaktionsgemisch während 20 Stunden bei Raumtemperatur
20 gerührt. Anschliessend wurden 300 ml Äther zugetropft und der dabei gebildete Niederschlag abfiltriert, mit Äther gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Dabei resultierten 15.8 g (96% d. Th.) 1-Methyl-4-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)-pyridinium iodid in Form schwach gelber Kristalle; Smp: 264 - 266° C.

(c) 5.3 g (16.9 mMol) 1-Methyl-4-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)-pyridinium iodid wurden in 100 ml Methanol aufgeschlämmt und unter Argon bei Raumtemperatur portionenweise mit 1.1 g (29 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch während 5 Stunden unter Rückfluss erwärmt und anschliessend am
30 Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der dabei erhaltene Rückstand wurde zwischen gesättigter Kochsalzlösung und Methylenchlorid/Methanol (9:1) verteilt, die vereinigten Methylenchloridphasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Umkristallisation des Rückstandes aus Methanol/Essigester lieferte schliesslich 2.7 g (84% d.
35 Th.) 1'-Methyl-1',2',3',6'-tetrahydro-1H-[4,4']bipyridin-2-on in Form schwach gelber Kristalle; Smp: 250 - 252° C.

(d) 0.88 g (4.6 mMol) 1'-Methyl-1',2',3',6'-tetrahydro-1H-[4,4']bipyridin-2-on, 180 mg (2.4 mMol) Lithiumcarbonat und 2 g Molekularsieb (4Å) wurden in 20 ml 1,2-Dichloräthan suspendiert, mit 1.1 ml (10 mMol) Chlorameisensäure-1-chloräthylester versetzt und während 18 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum eingeengt und mit 2.2 g (10 mMol) Di-tert-butyl dicarbonat und 2 g (24 mMol) Natriumhydrogencarbonat in 60 ml Dioxan/Wasser (2:1) während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde erneut im Wasserstrahlvakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand zwischen Methylenchlorid und 0.1 N Salzsäure verteilt. Die vereinigten Methylenchloridphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und aus Äther umkristallisiert. Dabei resultierten 0.24 g (19% d. Th.) 2'-Oxo-1',2',3,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipyridin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines gelblichen Festkörpers; MS: 277 (M+H)⁺.

(e) 0.50 g (1.8 mMol) 2'-Oxo-1',2',3,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipyridin-1-carbonsäure tert-butylester, 0.50 g (2.5 mMol) (2-Brom-äthoxy)-benzol und 0.35 g (2.5 mMol) Kaliumcarbonat wurden in 6 ml Acetonitril während 20 Stunden bei 75° C erwärmt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum eingeengt und zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt, die vereinigten Methylenchloridphasen über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und der so erhaltene Rückstand an Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigester (1:1) chromatographiert. Dabei resultierten 0.41 g (58% d. Th.) 2'-Oxo-1'-(2-phenoxy-äthyl)-1',2',3,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipyridin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines amorphen gelblichen Festkörpers; MS: 397 (M+H)⁺.

(f) 0.20 g (0.5 mMol) 2'-Oxo-1'-(2-phenoxy-äthyl)-1',2',3,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipyridin-1-carbonsäure tert-butylester wurden in 5 ml 1,2-Dimethoxyäthan gelöst und mit 1.5 ml 1 molarer Boran-Tetrahydrofuran-Lösung versetzt und während 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurden weitere 1.0 ml 1 molare Boran-Tetrahydrofuran-Lösung hinzugefügt und weitere 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurden unter Eiskühlung 2.5 ml 50 %ige KOH-Lösung in Wasser gefolgt von 2.5 ml 30 %iger Wasserstoffperoxid-Lösung in Wasser zugesetzt und das

Reaktionsgemisch während 2 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Nun wurde die Reaktionslösung zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt, die vereinigten Methylenchloridphasen über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und der so erhaltene Rückstand an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) chromatographiert. Dabei resultierten 23 mg (11% d. Th.) (3RS,4RS)-3-Hydroxy-2'oxo-1'-(2-phenoxy-äthyl)-3,4,5,6,1',2'-hexahydro-2H-[4,4']-bipyridin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines amorphen gelblichen Festkörpers; MS: 414 (M)⁺.

(g) Eine Lösung von 21 mg (0.051 mMol) (3RS,4RS)-3-Hydroxy-2'oxo-1'-(2-phenoxy-äthyl)-3,4,5,6,1',2'-hexahydro-2H-[4,4']-bipyridin-1-carbonsäure tert-butylester und 15 mg (0.068 mMol) 2-Brommethylnaphthalin in 0.5 ml Dimethylformamid wurde mit 4.0 mg (0.083 mMol) Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Weißöl) versetzt und das Gemisch 0.5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch zwischen Äther und Wasser verteilt, die vereinigten Ätherphasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) chromatographiert. Dabei resultierten 20 mg (71% d.Th.) (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-1-(2-phenoxy-äthyl)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-1H-[4,4']bipyridin-2-on-1'-carbonsäure tert-butylester in Form eines amorphen gelblichen Festkörpers; MS: 555 (M+H)⁺.

(h) 20 mg (0.036 mMol) (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-1-(2-phenoxy-äthyl)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-1H-[4,4']bipyridin-2-on-1'-carbonsäure tert-butylester wurden in 3 ml Methylenchlorid gelöst, mit 40 mg (0.18 mMol) wasserfreiem Zinkbromid versetzt und während 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch auf wässrige Natriumcarbonatlösung gegossen und diese mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und der dabei erhaltene Rückstand an Kieselgel mit einem 9:1- Gemisch von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Daraus resultierten 5.8 mg (35% d. Th.) (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-1-(2-phenoxy-äthyl)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-1H-[4,4']bipyridin-2-on in Form eines amorphen farblosen Festkörpers; MS: 455 (M+H)⁺.

Beispiel 126

- (a) 41 g (0.173 Mol) 2,5-Dibrompyridin und 20.1 g (0.173 Mol) 3-Phenyl-1-propyn wurden unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss in 450 ml Triäthylamin gelöst, unter Eiskühlung mit 740 mg (3.88 mMol) Kupfer(I)iodid und 2.7 g (3.88 mMol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium-dichlorid versetzt und 1 Stunde bei 0 - 5° C und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nun wurde die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Methylenchloridphasen über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und der so erhaltene Rückstand an Kieselgel einmal mit Methylenchlorid und einmal mit Hexan/Essigsäureäthylester (9:1) chromatographiert. Dabei resultierten 27 g (57% d. Th.) 5-Brom-2-(3-phenyl-prop-1-ynyl)-pyridin als farbloser Festkörper; MS: 271, 273 (M)⁺.
- (b) 17 g (0.062 Mol) 5-Brom-2-(3-phenyl-prop-1-ynyl)-pyridin wurden in 300 ml Äthanol gelöst, mit 150 mg Platinoxid versetzt und in einer Wasserstoff-atmosphäre während 1 Stunde hydriert. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch über einen 0.8 µ Cellulosefilter filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid chromatographiert. Dabei resultierten 5.2 g (30% d. Th.) 5-Brom-2-(3-phenyl-propyl)-pyridin in Form eines gelblichen Öls; MS: 171, 173 (M-Vinylbenzol)⁺.
- (c) Zu 21.5 ml (0.152 Mol) Diisopropylamin, gelöst in 145 ml Tetrahydrofuran wurden unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss 100 ml 1.6 molare n-Butyllithium Lösung in Hexan (ca. 0.16 Mol) so zugetropft, dass die Temperatur nicht über -70° C anstieg. Hierauf wurden 29 g (0.145 Mol) 4-Piperidon-1-carbonsäure tert-butylester, gelöst in 145 ml Tetrahydrofuran während 45 Minuten zugetropft und dabei die Temperatur unter -70° C gehalten. Nach 10 Minuten Rühren bei eben dieser Temperatur wurde eine Lösung von 56 g (0.157 Mol) N-Phenyl-bis-(trifluoromethansulfonamid) in 145 ml Tetrahydrofuran innert 30 Minuten so zugetropft, dass die Temperatur nicht über -70° C anstieg. Hierauf liess man das Reaktionsgemisch auf 0° C aufwärmen und rührte bei dieser Temperatur noch 3 Stunden nach. Anschliessend wurde die Reaktionslösung bei 40° C im Wasserstrahlvakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand an basischem Alox mit Hexan/Essigsäureäthylester (9:1) chromatographiert. Dabei

resultierten 41 g (85% d. Th.) 4-Trifluormethylsulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines farblosen Öls; MS: 332 (M+H)⁺.

5 (d) 1.05 g (3.8 mMol) 5-Brom-2-(3-phenyl-propyl)-pyridin, 1.12 ml (5.4 mMol) Hexamethyldistannan, 100 mg (0.086 mMol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium, 3 g Molekularsieb (4Å) und einige Kristalle 2,6-Di-tert-butyl-p-kresol wurden in 15 ml Dioxan suspendiert und das Reaktionsgemisch unter Argon während 3 Stunden bei 100° C gerührt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch filtriert, im
10 Wasserstrahlvakuum eingengt und der Rückstand mit Hexan/Essigester (3:1) an Kieselgel chromatographiert. Dabei resultierten 0.93 g (68% d. Th.) 2-(3-Phenyl-propyl)-5-trimethylstannyl-pyridin in Form eines gelblichen Öls; MS: 362 (M+H)⁺.

15 (e) 0.93 g (2.6 mMol) 2-(3-Phenyl-propyl)-5-trimethylstannyl-pyridin, 0.9 g (2.7 mMol) 4-Trifluormethylsulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure tert-butylester, 0.345 g (8.0 mMol) Lithiumchlorid, 100 mg (0.086 mMol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium, 3 g Molekularsieb (4Å) und einige Kristalle 2,6-Di-tert-butyl-p-kresol wurden in 40 ml 1,2-Dimethoxyäthan suspendiert und das
20 Reaktionsgemisch unter Argon während 8 Stunden unter Rückfluss gerührt. Hierauf wurde filtriert, im Wasserstrahlvakuum eingengt und der Rückstand mit Methylenchlorid/Äther (3:2) an Kieselgel chromatographiert. Dabei resultierten 0.411 g (42% d. Th.) 6-(3-Phenyl-propyl)-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester
25 in Form eines gelblichen Öls; MS: 379 (M+H)⁺.

(f) 0.587 g (1.55 mMol) 6-(3-Phenyl-propyl)-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester wurden in 8 ml 1,2-Dimethoxyäthan gelöst, mit 6 ml 1 molarer Boran-Tetrahydrofuranlösung versetzt und in einem mit einem Teflon Stopfen verschlossenen
30 Kolben während 4 Stunden bei 60° bis 65° C gerührt. Danach wurden weitere 3 ml 1 molare Boran-Tetrahydrofuranlösung zugesetzt und nach 24 Stunden weitere 2.2 ml 1 molare Boran-Tetrahydrofuranlösung und insgesamt 48 Stunden bei 60° bis 65° C gerührt. Anschliessend wurden unter Eiskühlung 7.0 ml 50 %ige KOH-Lösung in Wasser
35 gefolgt von 6.0 ml 30 %iger Wasserstoffperoxid-Lösung in Wasser zugesetzt und das Reaktionsgemisch während 2 Stunden unter

Rückfluss erwärmt. Nun wurde die Reaktionslösung zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt, die vereinigten Methylenchloridphasen über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und der so erhaltene Rückstand an Kieselgel mit Äther/Methanol (99:1) chromatographiert.
5 Dabei resultierten 211 mg (34% d. Th.) (3'RS,4'RS)-3'Hydroxy-6-(3-phenyl-propyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 397 (M+H)⁺.

(g) In analoger Weise wie in Beispiel 125 (g) beschrieben wurde aus
10 (3'RS,4'RS)-3'Hydroxy-6-(3-phenyl-propyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester und 2-Brommethylnaphthalin (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-6-(3-phenyl-propyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers erhalten;
15 MS: 537 (M+H)⁺.

(h) In analoger Weise wie in Beispiel 125 (h) beschrieben, wurde aus
(3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-6-(3-phenyl-propyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester durch
Abspaltung der BOC-Gruppe mittels wasserfreiem Zinkbromid
20 (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-6-(3-phenyl-propyl)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin in Form eines amorphen, farblosen Schaumes erhalten; MS: 437 (M+H)⁺.

Beispiel 127

(a) 1.24 g (5.7 mMol) 5-Brom-2-(3-hydroxy-propyl)-pyridin [J. Org.
25 Chem. 53, 386 (1988)] wurden in 4 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, mit 0.7 ml (5.9 mMol) Benzylbromid gefolgt von 285 mg (ca. 5.9 mMol) Natriumhydriddispersion (ca. 50% in Mineralöl) versetzt und während 90 Minuten bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Nun wurde die
Reaktionslösung zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt, die
30 vereinigten Methylenchloridphasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit Äther/Methylenchlorid (5:95) chromatographiert. Dabei resultierten 1.57 g (90% d. Th.) 2-(3-Benzyl-oxy-propyl)-5-brom-pyridin in Form eines gelblichen Öls.

- (b) 1.57 g (5.10 mMol) 2-(3-Benzyloxy-propyl)-5-brom-pyridin, 1.6 ml (7.5 mMol) Hexamethyldistannan, 150 mg (0.129 mMol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium, 3 g Molekularsieb (4Å) und einige Kristalle 2,6-Di-tert-butyl-p-kresol wurden in 18 ml Dioxan suspendiert und das Reaktionsgemisch unter Argon während 2.5 Stunden bei 100° C gerührt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch filtriert, im Wasserstrahlvakuum eingengt und der Rückstand mit Hexan/Essigester (3:1) an Kieselgel chromatographiert. Dabei resultierten 1.43 g (72% d. Th.) 2-(3-Benzyloxy-propyl)-5-trimethylstannanyl-pyridin in Form eines gelblichen Öls; MS: 392 (M+H)⁺.
- (c) 1.43 g (3.66 mMol) 2-(3-Benzyloxy-propyl)-5-trimethylstannanyl-pyridin, 1.32 g (4.00 mMol) 4-Trifluormethylsulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure tert-butylester (Beispiel 126 (c)), 0.477 g (11.3 mMol) Lithiumchlorid, 150 mg (0.129 mMol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium, 3 g Molekularsieb (4Å) und einige Kristalle 2,6-Di-tert-butyl-p-kresol wurden in 40 ml 1,2-Dimethoxyäthan suspendiert und das Reaktionsgemisch unter Argon während 8 Stunden unter Rückfluss gerührt. Hierauf wurde filtriert, im Wasserstrahlvakuum eingengt und der Rückstand mit Methylenchlorid/Äther (1:1) an Kieselgel chromatographiert. Dabei resultierten 0.903 g (60% d. Th.) 6-(3-Benzyloxy-propyl)-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carbonsäure tert-butylester in Form eines gelblichen Öls; MS: 409 (M+H)⁺.
- (d) 0.115 g (0.28 mMol) 6-(3-Benzyloxy-propyl)-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carbonsäure tert-butylester wurden in 1 ml 1,2-Dimethoxyäthan gelöst, mit 1 ml 1 molarer Boran-Tetrahydrofuran-Lösung versetzt und während 96 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurden unter Eiskühlung 1.0 ml 50 %ige KOH-Lösung in Wasser gefolgt von 1.0 ml 30 %iger Wasserstoffperoxid-Lösung in Wasser zugesetzt und das Reaktionsgemisch während 2 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Nun wurde die Reaktionslösung zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt, die vereinigten Methylenchloridphasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Dabei resultierten 105 mg (88% d. Th.) (3'RS,4'RS)-6-(3-Benzyloxy-propyl)-3'-hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in Form

eines gelblichen Öls, welches direkt in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

(e) In analoger Weise wie in Beispiel 125 (g) beschrieben wurde aus
(3'RS,4'RS)-6-(3-Benzoyloxy-propyl)-3'-hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-
5 [3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester und 2-Brommethyl-
naphthalin (3'RS,4'RS)-6-(3-Benzoyloxy-propyl)-3'-(naphthalin-2-
ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-
butylester in Form eines farblosen Öls erhalten; MS: 568 (M+H)⁺.

(f) In analoger Weise wie in Beispiel 125 (h) beschrieben, wurde aus
10 (3'RS,4'RS)-6-(3-Benzoyloxy-propyl)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-
3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester
durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels wasserfreiem Zinkbromid
(3'RS,4'RS)-6-(3-Benzoyloxy-propyl)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-
1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin in Form eines farblosen Öls
15 erhalten; MS: 467 (M+H)⁺.

Beispiel 128

(a) Zu 104 ml (1.0 Mol) Benzylalkohol gelöst in 175 ml N,N-Dimethyl-
formamid wurden bei maximal 30° C 19 g Natriumhydrid dispersion
(50% in Öl, 0.38 Mol) portionenweise eingetragen und während 2
20 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Hierauf wurden 46.4 g
(0.183 Mol) 5-Bromo-2-(2-trimethylsilyl)äthynyl-pyridin [J. Org. Chem.
53, 386 (1988)] in 50 ml N,N-Dimethylformamid innert 10 Minuten
zugetroppt und während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch auf 1000 ml gesättigte
25 Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und mit Äther extrahiert.
Die vereinigten Ätherphasen wurden mit gesättigter Kochsalz-Lösung
gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im
Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde an
Kieselgel mit Methylenchlorid/Äther (99:1) chromatographiert. Dabei
30 resultierten 19.5 g (37% d. Th.) (E)-2-(2-Benzoyloxy-vinyl)-5-brom-pyridin
in Form eines gelblichen Festkörpers.

(b) 17.5 g (0.0603 Mol) (E)-2-(2-Benzoyloxy-vinyl)-5-brom-pyridin wurden
in 650 ml Toluol gelöst, mit ca. 3 g Raney Nickel versetzt (feucht, mit
Methanol und Toluol gewaschen) und während 72 Stunden in einer

Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. In diesem Zeitraum wurde noch dreimal dieselbe Menge Raney Nickel zugesetzt. Hierauf wurde über ein Dicalitpolster filtriert, im Wasserstrahlvakuum eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit Methylenchlorid/Äther (95:5) chromatographiert. Dabei resultierten 13.2 g (75.4% d. Th.) 2-(2-Benzoyloxy-äthyl)-5-brom-pyridin in Form eines rötlichen Schaumes; MS: 292,294 (M+H)⁺.

(c) In Analogie zu Beispiel 127 (b) - (d) wurde aus 2-(2-Benzoyloxy-äthyl)-5-brom-pyridin via 2-(2-Benzoyloxy-äthyl)-5-trimethylstannanyl-pyridin [gelbliches Öl, MS: 362 (M-CH₃)⁺] sowie 4-Trifluormethylsulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure tert-butylester, und 6-(2-Benzoyloxy-äthyl)-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester [farbloses Öl, MS: 395 (M+H)⁺], (3'RS,4'RS)-6-(2-Benzoyloxy-äthyl)-3'-hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in Form eines farblosen Festkörpers erhalten; MS: 413 (M+H)⁺.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 125 (g) beschrieben wurde aus (3'RS,4'RS)-6-(2-Benzoyloxy-äthyl)-3'-hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester und 2-Brommethyl-naphthalin (3'RS,4'RS)-6-(2-Benzoyloxy-äthyl)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers erhalten; MS: 553 (M+H)⁺.

(e) In analoger Weise wie in Beispiel 125 (h) beschrieben wurde aus (3'RS,4'RS)-6-(2-Benzoyloxy-äthyl)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels wasserfreiem Zinkbromid (3'RS,4'RS)-6-(2-Benzoyloxy-äthyl)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin in Form eines beigen Gummis erhalten; MS: 453 (M+H)⁺.

Beispiel 129

(a) In Analogie zu Beispiel 127 (b) - (d) wurde aus 5-Brom-2-methylsulfanyl-pyrimidin [J. Chem. Soc. 1953, 3129] via 2-Methylsulfanyl-5-trimethyl-stannanyl-pyrimidin (gelbliches Öl) sowie 4-

Trifluormethylsulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure tert-butylester, und 4-(2-Methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure tert-butylester (gelblicher Festkörper, MS: 308 (M+H)⁺), (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-
5 piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines gelblichen, amorphen Festkörpers erhalten; MS: 326 (M+H)⁺.

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 125 (g) beschrieben wurde aus (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 2-Brommethylnaphthalin (3RS,4RS)-4-
10 (2-Methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines amorphen, gelblichen Festkörpers erhalten; MS: 466 (M+H)⁺.

(c) 0.138 g (0.296 mMol) (3RS,4RS)-4-(2-Methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester
15 wurden in 5 ml Methylenchlorid gelöst, mit 0.113 g (ca. 0.46 mMol) m-Chlorperbenzoesäure (ca. 70%ig) versetzt, 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit weiteren 0.050 g (ca. 0.20 mMol) m-Chlorperbenzoesäure versetzt und weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch
20 zwischen Methylenchlorid und gesättigter Sodalösung verteilt, die vereinigten Methylenchloridphasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde aus Äther kristallisiert. Dabei resultierten 0.102 g (69% d. Th.) (3RS,4RS)-4-(2-Methylsulfonyl-pyrimidin-5-yl)-3-
25 (naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines farblosen Festkörpers; MS: 498 (M+H)⁺.

(d) 0.027 g (0.24 mMol) Kalium tert-butyilat wurden in 1 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und bei 0° C 0.038 g (0.22 mMol) 3-Benzoyloxypropanol gelöst in 0.5 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 15 Minuten
30 Rühren bei 0° C wurden 0.098 g (0.20 mMol) (3RS,4RS)-4-(2-Methylsulfonyl-pyrimidin-5-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester gelöst in 1 ml Tetrahydrofuran bei ebendieser Temperatur zugetropft und das Reaktionsgemisch während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde dieses auf
35 Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen,

über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) chromatographiert. Dabei resultierten 0.076 g (66% d. Th.) (3RS,4RS)-4-[2-(3-Benzoyloxy-propoxy)-pyrimidin-5-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines farblosen Festkörpers; MS: 585 (M+H)⁺.

(e) In analoger Weise wie in Beispiel 125 (h) beschrieben, wurde aus (3RS,4RS)-4-[2-(3-Benzoyloxy-propoxy)-pyrimidin-5-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels wasserfreiem Zinkbromid 2-(3-Benzoyloxy-propoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines gelblichen Gummis erhalten; MS: 485 (M+H)⁺.

Beispiel 130.

(a) 0.90 g (2.18 mMol) (3'RS,4'RS)-6-(2-Benzoyloxy-äthyl)-3'-hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 128 (c)], gelöst in 15 ml Tetrahydrofuran wurden mit 0.3 ml Essigsäure und 250 mg Palladium auf Kohle (10%) versetzt und das Reaktionsgemisch in einer Wasserstoffatmosphäre während 14 Tagen gerührt. Anschliessend wurde über einen 0.8 µ Cellulosefilter filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und gesättigter Sodalösung verteilt, die vereinigten Methylenchloridphasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde anschliessend an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) chromatographiert. Dabei resultierten 0.555 g (80% d. Th.) (3'RS,4'RS)-3'-Hydroxy-6-(2-hydroxy-äthyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in Form eines farblosen Gummis; MS: 323 (M+H)⁺.

(b) 0.46 g (1.43 mMol) (3'RS,4'RS)-3'-Hydroxy-6-(2-hydroxy-äthyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester, 0.18 g (1.5 mMol) 4-Dimethylamino-pyridin und 0.32 ml (2.2 mMol) Triäthylamin wurden in 5 ml Methylenchlorid vorgelegt und mit 0.55 g (1.7 mMol) Bromtriphenylmethan versetzt. Nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden weitere 0.32 ml (2.2 mMol)

Triäthylamin und 0.50 g (1.5 mMol) Bromtriphenylmethan hinzugefügt und noch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Darauf wurde das Reaktionsgemisch zwischen Methylenchlorid und gesättigter Sodalösung verteilt, die vereinigten Methylenchloridphasen
5 über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) chromatographiert. Dabei resultierten 0.67 g (83% d. Th.) (3'RS,4'RS)-3'-Hydroxy-6-(2-trityloxy-äthyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure
10 tert-butylester in Form eines farblosen Schaumes; MS: 566 (M+H)⁺.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 125 (g) beschrieben wurde aus (3'RS,4'RS)-3'-Hydroxy-6-(2-trityloxy-äthyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester und 2-Brommethyl-
15 naphthalin (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-6-(2-trityloxy-äthyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers erhalten; MS: 706 (M+H)⁺.

(d) 0.35 g (0.50 mMol) (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-6-(2-trityloxy-äthyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure
20 tert-butylester wurden in 8 ml Methylenchlorid gelöst und bei Raumtemperatur rasch mit einer Lösung von 240 mg Trifluoressigsäure und 440 mg Trifluoressigsäureanhydrid in 2 ml Methylenchlorid versetzt und das Reaktionsgemisch während 50 Sekunden gerührt. Hierauf wurde unter Eiskühlung 2.2 ml Triäthylamin zugesetzt, gefolgt
25 von 3 ml Methanol und 10 Minuten ohne Kühlung gerührt. Darauf wurde das Reaktionsgemisch zwischen Methylenchlorid und gesättigter Sodalösung verteilt, die vereinigten Methylenchloridphasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahl-
30 vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) chromatographiert. Dabei resultierten 0.189 g (82% d. Th.) (3'RS,4'RS)-6-(2-Hydroxy-äthyl)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in Form eines amorphen, orangen Festkörpers; MS: 463 (M+H)⁺.

35 (e) 0.060 g (0.129 mMol) 6-(2-Hydroxy-äthyl)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-

butylester und 0.022 g (0.129 mMol) 2-Chlor-benzothiazol wurden in 0.5 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und mit 0.008 g (ca. 50%ig in Mineralöl, ca. 0.17 mMol) Natriumhydrid versetzt und das Reaktionsgemisch während 4.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde mit Eiswasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Der so erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid/Äther (1:1) chromatographiert. Dabei resultierten 0.053 g (70% d. Th.) (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-6-vinyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 446 (M+H)⁺.

(f) 0.041 g (0.091 mMol) (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-6-vinyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester und 0.054 g (0.32 mMol) 2-Mercaptobenzothiazol wurden in 0.5 ml Acetonitril gelöst, mit 0.2 ml (0.12 mMol) 0.6 M Natriummethylat-Lösung in Methanol versetzt und während 3.5 Stunden bei 80° C gerührt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch eingengt und der Rückstand an Kieselgel mit Essigsäureäthylester/Hexan (3:2) chromatographiert. Dabei resultierten 0.040 g (72% d. Th.) (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-6-[2-(2-thioxo-benzothiazol-3-yl)-äthyl]-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in Form eines amorphen, gelblichen Festkörpers; MS: 612 (M+H)⁺.

(g) In analoger Weise wie in Beispiel 125 (h) beschrieben, wurde aus (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-6-[2-(2-thioxo-benzothiazol-3-yl)-äthyl]-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels wasserfreiem Zinkbromid 3-[2-[(3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin-6-yl)-äthyl]-3H-benzothiazol-2-thion in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers erhalten; MS: 512 (M+H)⁺.

Beispiel 131

(a) 0.15 g (0.56 mMol) 5-Brommethyl-3-(2-chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol [Beispiel 124], 0.21 g Kaliumcarbonat und 0.15 g Natriumhydrogencarbonat wurden in einem Gemisch von 4.5 ml Tetrahydrofuran und

1.0 ml Wasser während 42 Stunden bei 65° C gerührt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid/Äther (9:1) chromatographiert. Dabei resultierten 0.041 g (35% d. Th.) [3-(2-Chlor-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-methanol in Form eines farblosen Festkörpers; MS: 210 (M)⁺.

(b) 0.040 g (0.19 mMol) [3-(2-Chlor-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-methanol und 0.094 g (0.19 mMol) (3RS,4RS)-4-(2-Methylsulfonyl-pyrimidin-5-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 129 (c)] wurden in 0.5 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, unter Eiskühlung mit 0.0095 g (ca. 50%ig in Mineralöl, ca. 0.20 mMol) Natriumhydrid versetzt und das Reaktionsgemisch während 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde mit Eiswasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit Äther chromatographiert. Dabei resultierten 0.112 g (94% d. Th.) (3RS,4RS)-4-[2-[3-(2-Chlor-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-pyrimidin-5-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines amorphen, rötlichen Gummis; MS: 628 (M+H)⁺.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 125 (h) beschrieben, wurde aus (3RS,4RS)-4-[2-[3-(2-Chlor-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-pyrimidin-5-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels wasserfreiem Zinkbromid 2-[3-(2-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy]-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen, gelblichen Festkörpers erhalten; MS: 528 (M+H)⁺.

Beispiel 132

(a) 2.3 g (10 mMol) 3-Benzoyloxy-1-brom-propan und 0.76 g (10 mMol) Thioharnstoff wurden in 5.0 ml Äthanol während 3.5 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Hierauf wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit

0.6 g (15 mMol) Natriumhydroxid in 6.0 ml Wasser versetzt und weitere 3 Stunden unter Argon gerührt. Hierauf wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und
5 im Wasserstrahlvakuum eingengt. Der so erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit Hexan/Methylenchlorid (1:1) chromatographiert. Dabei resultierten 1.5 g (83% d. Th.) 3-Benzoyloxy-propan-1-thiol als farblose Flüssigkeit.

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 131 (b) beschrieben, wurde aus 3-Benzoyloxy-propan-1-thiol und (3RS,4RS)-4-(2-Methylsulfonyl-pyrimidin-5-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester
10 [Beispiel 129 (c)] (3RS,4RS)-4-[2-(3-Benzoyloxy-propylsulfanyl)-pyrimidin-5-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines amorphen, rosaroten Festkörpers erhalten; MS: 600
15 (M+H)⁺.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 125 (h) beschrieben, wurde aus (3RS,4RS)-4-[2-(3-Benzoyloxy-propylsulfanyl)-pyrimidin-5-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch
20 Abspaltung der BOC-Gruppe mittels wasserfreiem Zinkbromid 2-(3-Benzoyloxy-propylsulfanyl)-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers erhalten; MS: 500 (M+H)⁺.

Beispiel 133

(a) 0.50 g (2.2 mMol) 3-Benzoyloxy-1-brom-propan wurden mit 2.5 ml 30
25 prozentiger Methyamin-Lösung in Äthanol versetzt und im geschlossenen Gefäß während 10 Stunden bei 60° C gerührt. Hierauf wurde mit Eiswasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Der so erhaltene Rückstand wurde
30 an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (9:1) chromatographiert. Dabei resultierten 0.16 g (41% d. Th.) (3-Benzoyloxy-propyl)-methyl-amin als farbloses Öl.

(b) 0.15 g (0.84 mMol) (3-Benzoyloxy-propyl)-methyl-amin und 0.060 g (0.12 mMol) (3RS,4RS)-4-(2-Methylsulfonyl-pyrimidin-5-yl)-3-

(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 129 (c)] wurden in 1.5 ml Triäthylamin unter Argon während 18 Stunden bei 80° C gerührt. Hierauf wurde mit Eiswasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden über
5 Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigsäureäthylester (1:1) chromatographiert. Dabei resultierten 0.070 g (97% d. Th.) (3RS,4RS)-4-[2-[(3-Benzoyloxy-propyl)-methyl-amino]-pyrimidin-5-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-
10 carbonsäure tert-butylester in Form eines bräunlichen Gummis; MS: 598 (M+H)⁺.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 125 (h) beschrieben, wurde aus (3RS,4RS)-4-[2-[(3-Benzoyloxy-propyl)-methyl-amino]-pyrimidin-5-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch
15 Abspaltung der BOC-Gruppe mittels wasserfreiem Zinkbromid (3-Benzoyloxy-propyl)-methyl-[5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin-2-yl]-amin in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers erhalten; MS: 498 (M+H)⁺.

Beispiel 134

20 (a) 1.15 g (5.0 mMol) 3-Benzoyloxy-1-brom-propan und 1.02 g (5.5 mMol) Kalium-phthalimid wurden in 10 ml N,N-Dimethylformamid während 2 Stunden bei 70 - 80° C gerührt. Hierauf wurde mit Eiswasser versetzt und der dabei gebildete Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid im Wasserstrahlvakuum getrocknet. Dabei
25 resultierten 1.4 g (95% d. Th.) 2-(3-Benzoyloxy-propyl)-isoindol-1,3-dion als farbloser Festkörper.

(b) 1.4 g (4.7 mMol) 2-(3-Benzoyloxy-propyl)-isoindol-1,3-dion und 0.9 ml Hydrazinmonohydrat wurden in 10 ml absolutem Äthanol während 2 Stunden unter Argon bei 100° C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde
30 mit Äther versetzt, filtriert und das Filtrat eingeeengt. Dabei resultierten 0.75 g (96% d. Th.) 3-Benzoyloxy-propylamin als leicht gelbliches Öl.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 133 (b) beschrieben, wurde aus 3-Benzoyloxy-propylamin und (3RS,4RS)-4-(2-Methylsulfonyl-pyrimidin-5-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester

[Beispiel 129 (c)] (3RS,4RS)-4-[2-(3-Benzoyloxy-propylamino)-pyrimidin-5-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines bräunlichen Gummis erhalten; MS: 583 (M+H)⁺.

- 5 (d) In analoger Weise wie in Beispiel 125 (h) beschrieben, wurde aus (3RS,4RS)-4-[2-(3-Benzoyloxy-propylamino)-pyrimidin-5-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels wasserfreiem Zinkbromid (3-Benzoyloxy-propyl)-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin-2-yl)-amin in Form eines bräunlichen Gummis erhalten;
10 MS: 483 (M+H)⁺.

Beispiel 135

In analoger Weise wie in Beispiel 125 (h) beschrieben, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels wasserfreiem Zinkbromid die folgenden Verbindungen erhalten:

- 15 1) - Aus (3RS,4RS)-4-(2-Methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 129 (b)] 2-Methylsulfanyl-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen, gelblichen Festkörpers; MS: 366 (M+H)⁺;
- 20 2) - aus (3'RS,4'RS)-6-(3-Benzoyloxy-propyl)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-1-oxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester (3'RS,4'RS)-6-(3-Benzoyloxy-propyl)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin-1-oxid in Form eines farblosen Öls; MS: 483 (M+H)⁺;
- 25 3) - aus (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-6-(3-phenyl-propyl)-1-oxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-6-(3-phenyl-propyl)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin-1-oxid in Form eines amorphen, gelblichen Festkörpers; MS: 453 (M+H)⁺;
- 30 4) - aus (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[2-(4-phenyl-butylamino)-pyrimidin-5-yl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [5-[(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-(4-

phenyl-butyl)-amin in Form eines amorphen, rötlichen Festkörpers;
MS: 467 (M+H)⁺;

- 5) - aus (3RS,4RS)-4-{2-[Methyl-(4-phenyl-butyl)-amino]-pyrimidin-5-yl}-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester
5 Methyl-[5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin-2-yl]-(4-phenyl-butyl)-amin in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 481 (M+H)⁺.

Die als Ausgangssubstanzen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

- 10 (b) 0.074 g (0.13 mMol) (3'RS,4'RS)-6-(3-Benzoyloxy-propyl)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 127 (e)] wurden in 1.5 ml Methylenchlorid gelöst und mit 0.046 g (ca. 0.19 mMol) m-Chlorperbenzoesäure (ca. 70%ig) versetzt und 30 Minuten bei
15 Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch zwischen Methylenchlorid und gesättigter Sodalösung verteilt, die vereinigten Methylenchloridphasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (95:5)
20 chromatographiert. Dabei resultierten 0.032 g (42% d. Th.) (3'RS,4'RS)-6-(3-Benzoyloxy-propyl)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-1-oxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 584 (M+H)⁺.

- 25 (c) In analoger Weise wie in Beispiel 135 (b) beschrieben, wurde aus (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-6-(3-phenyl-propyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 126 (g)] (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-6-(3-phenyl-propyl)-1-oxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in Form eines farblosen Öls erhalten; MS: 553 (M+H)⁺.

- 30 (d) In analoger Weise wie in Beispiel 133 (b) beschrieben, wurde aus (3RS,4RS)-4-(2-Methylsulfonyl-pyrimidin-5-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 4-Phenylbutylamin (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[2-(4-phenyl-butylamino)-pyrimidin-5-yl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in

Form eines amorphen, farblosen Festkörpers erhalten; MS: 568 (M+H)⁺.

(e) 0.058 g (0.10 mMol) (3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[2-(4-phenyl-butylamino)-pyrimidin-5-yl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurden in 1.0 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und bei 0° C mit 0.08 ml (1.3 mMol) Methyljodid gefolgt von 0.010 g (ca. 0.2 mMol) Natriumhydrid dispersion (ca. 50% in Mineralöl) versetzt und während 90 Minuten bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Nun wurde die Reaktionslösung zwischen Wasser und Äther verteilt, die vereinigten Ätherphasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit Hexan/Essigsäureäthylester (1:1) chromatographiert. Dabei resultierten 0.021 g (35% d. Th.) (3RS,4RS)-4-[2-[Methyl-(4-phenyl-butyl)-amino]-pyrimidin-5-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 582 (M+H)⁺.

Beispiel 136

(a) Eine Lösung von 40 mg (0.080 mMol) (3RS,4RS)-4-(2-Methylsulfonyl-pyrimidin-5-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 129 (c)] in 1.1 ml 2 M Chlorwasserstoff in Methanol wurde 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung zwischen gesättigter Natriumcarbonatlösung und Methylenchlorid verteilt, die vereinigten Methylenchloridphasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Dabei resultieren (33 mg, 95% d.Th.) 2-Methylsulfonyl-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin Hydrochlorid in Form eines farblosen Festkörpers; MS: 398 (M+H)⁺.

(b) Durch Umsetzung von (3RS,4RS)-2-Methylsulfonyl-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin Hydrochlorid mit Alkoholen in analoger Weise wie in Beispiel 131 (b) beschrieben jedoch unter Verwendung von 2 Äquivalenten Natriumhydrid wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Mit (E)-3-Phenyl-2-propen-1-ol (E)-5-[(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-2-(3-phenyl-allyloxy)-pyrimidin in Form eines amorphen gelblichen Festkörpers; MS: 452 (M+H)⁺;
- 2) - mit (E)-2-Methyl-3-phenyl-2-propen-1-ol (E)-2-(2-Methyl-3-phenyl-allyloxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen gelblichen Festkörpers; MS: 466 (M+H)⁺.

Beispiel 137

Durch Umsetzung von (3RS,4RS)-4-(2-Methylsulfonyl-pyrimidin-5-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 129 (c)] mit Alkoholen und Phenolen in analoger Weise wie in Beispiel 131 (b) beschrieben und anschliessende Abspaltung der BOC-Gruppe mittels 2 M Chlorwasserstoff in Methanol wie in Beispiel 136 (a) beschrieben wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Mit 3-Hydroxy-biphenyl 2-(Biphenyl-3-yloxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 488 (M+H)⁺;
- 2) - mit 3-Phenoxy-benzyl-alkohol 5-[(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-2-(3-phenoxy-benzyloxy)-pyrimidin in Form eines amorphen, bräunlichen Festkörpers; MS: 519 (M+H)⁺;
- 3) - mit 4-Phenoxy-phenol 5-[(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-2-(4-phenoxy-phenoxy)-pyrimidin in Form eines amorphen, bräunlichen Festkörpers; MS: 504 (M+H)⁺ sowie 2-Methoxy-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen, bräunlichen Gummis; MS: 349 (M+H)⁺;
- 4) - mit 4-Hydroxy-biphenyl 2-(Biphenyl-4-yloxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 488 (M+H)⁺.
- 5) - mit 3-Phenyl-2-propen-1-ol 5-[(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-2-(3-phenyl-prop-2-ynyloxy)-pyrimidin in Form eines amorphen, bräunlichen Festkörpers; MS: 451 (M+H)⁺;

- 6) - mit 2-Hydroxymethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin 2-(2RS und 2SR)-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines farblosen Festkörpers; MS: 484 (M+H)⁺;
- 5 7) - mit 4-Biphenyl-äthanol [Chemische Berichte 85, 897 (1952)] 2-(2-Biphenyl-4-yl-äthoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin Form eines amorphen, gelblichen Gummis; MS: 517 (M+H)⁺;
- 10 8) - mit 4-Phenoxy-benzylalkohol 5-[(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-1-(4-phenoxy-benzyl)-1H-pyrimidin-2-on in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 518 (M+H)⁺;
- 9) - mit 4-Biphenyl-methanol 2-(Biphenyl-4-ylmethoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines gelblichen Gummis; MS: 503 (M+H)⁺;
- 15 10) - mit [1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentyl]-methanol 2-[[1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopentyl]-methoxy]-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines farblosen Festkörpers; MS: 528 (M+H)⁺;
- 20 11) - mit 2-Naphthalin-methanol 2-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen, gelblichen Festkörpers; MS: 476 (M+H)⁺;
- 12) - mit 2-Naphthalin-äthanol 2-(2-Naphthalin-2-yl-äthoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen, bräunlichen Festkörpers; MS: 490 (M+H)⁺;
- 25 13) - mit 2-(4-Bromphenyl)-äthanol 2-[2-(4-Bromo-phenyl)-äthoxy]-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen, bräunlichen Festkörpers; MS: 518, 520 (M+H)⁺;
- 30 14) - mit 2-(2-Chloro-phenoxy)-äthanol 2-[2-(2-Chloro-phenoxy)-äthoxy]-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen, bräunlichen Festkörpers; MS: 490 (M+H)⁺;

- 15) - mit 2-Benzylloxy-äthanol 2-(2-Benzylloxy-äthoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen, gelblichen Festkörpers; MS: 470 (M+H)+;
- 5 16) - mit 3-Cyclohexyl-propanol 2-(3-Cyclohexyl-propoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen, bräunlichen Festkörpers; MS: 461 (M+H)+;
- 10 17) - mit 3-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-propanol 2-[3-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-propoxy]-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen, bräunlichen Festkörpers; MS: 469 (M+H)+;
- 18) - mit 2-Cyclohexyloxy-äthanol 2-(2-Cyclohexyloxy-äthoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen, gelblichen Festkörpers; MS: 462 (M+H)+;
- 15 19) - mit 2-(Phenylthio)-äthanol 5-[(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-2-(2-phenylsulfanyl-äthoxy)-pyrimidin in Form eines amorphen, gelblichen Festkörpers; MS: 472 (M+H)+;
- 20 20) - mit 2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-äthanol (erworben von der Maybridge Chemical Company) 2-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-äthoxy]-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen, bräunlichen Festkörpers; MS: 522 (M+H)+;
- 21) - mit 2-Cyclohexyl-äthanol 2-(2-Cyclohexyl-äthoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 447 (M+H)+;
- 25 22) - mit (RS)-4-(2-Hydroxy-äthyl)-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on (erworben von der Maybridge Chemical Company) ein Gemisch von (RS)- und (SR)-5-Methyl-4-[2-[5-[(3RS,4RS)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin-2-yloxy]-äthyl]-2-phenyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers;
- 30 MS: 536 (M+H)+.

Beispiel 138

0.045 g (0.082 mMol) (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-6-(3-phenyl-propyl)-1-oxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 135 (c)] wurden in 1.5 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, mit 0.10 ml (0.8 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch zwischen Methylenchlorid und gesättigter Bicarbonatlösung verteilt, die vereinigten Methylenchloridphasen über Magnesiumsulfat getrocknet, 5
10
15
filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) chromatographiert. Dabei resultierten 0.019 g (52% d. Th.) (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-6-(3-phenyl-propyl)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin-4-ol in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 453 (M+H)+.

Beispiel 139

Durch Umsetzung von (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-5-yl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Alkoholen in analoger Weise wie in Beispiel 131 (b) 20
beschrieben und anschliessende Abspaltung der BOC-Gruppe mittels wasserfreiem Zinkbromid in Methylenchlorid wie in Beispiel 125 (h) beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Mit 3-Phenyl-2-propyn-1-ol 5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-2-(3-phenyl-prop-2-ynyloxy)-pyrimidin in Form eines amorphen, gelblichen Festkörpers; MS: 510 (M+H)+; 25
- 2) - mit 3-Cyclohexyl-propanol 2-(3-Cyclohexyl-propoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen, bräunlichen Festkörpers; MS: 521 (M+H)+;
- 30 3) - mit 4-Cyclohexyl-butanol 2-(4-Cyclohexyl-butoxy)-5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin in Form eines amorphen, gelblichen Festkörpers; MS: 535 (M+H)+;

- 4) - mit 2-Indan-2-yl-äthanol [J. Am. Chem. Soc. 87, 1297 (1965)] 5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-2-(2-indan-2-yl-äthoxy)-pyrimidin in Form eines amorphen, gelblichen Festkörpers; MS: 540 (M+H)⁺;
- 5) - mit 3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propan-1-ol (hergestellt durch Alkylierung von Propylenglycol in grossem Überschuss mit 2-Methoxy-benzylchlorid unter Verwendung von Natriumhydrid in N,N-Dimethylformamid) 5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-2-[3-(2-methoxy-benzyloxy)propoxy]-pyrimidin in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 574 (M+H)⁺;
- 6) - mit (E)-4-Phenyl-but-3-en-1-ol [Beispiel 122 (β)] 5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-2-[(E)-4-phenyl-but-3-enyloxy]-pyrimidin in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 526 (M+H)⁺;
- 7) - mit 2-(5-Phenyl-pyridin-2-yl)-äthanol [Beispiel 139 (β)] 5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-2-[2-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-äthoxy]-pyrimidin in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 576 (M)⁺;
- 8) - mit 5-Phenyl-4-pentyn-1-ol 5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-2-(5-phenyl-pent-4-ynyloxy)-pyrimidin in Form eines amorphen, orangen Festkörpers; MS: 537 (M)⁺.
- Durch Umsetzung von (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-5-yl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mit Aminen in analoger Weise wie in Beispiel 133 (b) beschrieben und anschliessende Abspaltung der BOC-Gruppe mittels wasserfreiem Zinkbromid in Methylenchlorid wie in Beispiel 125 (h) beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen erhalten:
- 9) - Mit 4-Phenylbutylamin {5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-(4-phenyl-butyl)-amin in Form eines amorphen, orangen Festkörpers; MS: 527 (M+H)⁺;

- 10) - mit 2-(5-Phenyl-pyridin-2-yl)-äthylamin [Beispiel 139 (δ)] {5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-[2-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-äthyl]-amin in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 576 (M+H)⁺;
- 5 11) - mit 3-Methoxy-benzylamin {5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-(3-methoxy-benzyl)-amin in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 514 (M)⁺;
- 12) - mit 4-Methoxy-benzylamin {5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-(4-methoxy-benzyl)-amin in Form eines amorphen, gelblichen Festkörpers; MS: 514 (M)⁺;
- 10 13) - mit 3-Brom-benzylamin (3-Bromo-benzyl)-{5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-amin in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 562, 564 (M)⁺;
- 15 14) - mit 3-Methyl-benzylamin {5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-(3-methyl-benzyl)-amin in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 499 (M+H)⁺;
- 20 15) - mit 4-Brom-benzylamin (4-Bromo-benzyl)-{5-[(3RS,4RS)-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-amin in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 563, 565 (M+H)⁺.
- 25 Der als Ausgangsmaterial benötigte (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-5-yl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde wie folgt hergestellt:
- (a) In analoger Weise wie in Beispie 125 (g) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-5-yl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 129 (a)] und 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin [J. Amer. Chem. Soc. 64, 2657 (1942)] der (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-5-yl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester
- 30

in Form eines amorphen farblosen Festkörpers erhalten; MS: 527 (M+H)⁺.

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 129 (c) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure der (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-5-yl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form eines farblosen Festkörpers erhalten; MS: 558 (M+H)⁺.

Die als Kondensationsreagenzien verwendeten 2-(5-Phenyl-pyridin-2-yl)-äthanol und 2-(5-Phenyl-pyridin-2-yl)-äthylamin wurden wie folgt hergestellt:

(α) 1.16 g (4 mMol) 2-(2-Benzoyloxy-äthyl)-5-brom-pyridin [Beispiel 128 (b)], , 139 mg (1.13 mMol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium und 537 mg (8.2 mMol) Phenylborsäure wurden in wenig Äthanol gelöst und zu 80 ml Toluol auf einmal zugegeben. Anschliessend wurden 1.87 g (17.6 mMol) Natriumcarbonat in 4.4 ml Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch während 7.5 Stunden unter Argon und unter Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung im Wasserstrahlvakuum eingengt und zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die vereinigten Methylenchloridphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Der so erhaltene Rückstand wurde hierauf an Kieselgel mit Methylenchlorid/Äther (93:7) chromatographiert. Dabei wurden 1.005 g (87% d. Th.) 2-(2-Benzoyloxy-äthyl)-5-phenyl-pyridin als farbloser Festkörper erhalten; R_f: 0.08 (SiO₂, Methylenchlorid:Äther=93:7).

(β) 1.0 g (3.5 mMol) 2-(2-Benzoyloxy-äthyl)-5-phenyl-pyridin wurden in 1 ml Eisessig gelöst, mit 1.8 ml (6.7 mMol) Bromwasserstoffsäure in Eisessig (30%) versetzt und das Reaktionsgemisch während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde Eiswasser zugegeben, zweimal mit Hexan extrahiert, die Hexanphasen verworfen, die wässrige Phase mit Natriumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt und dreimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Der so erhaltene rohe Essigsäure 2-(5-phenyl-

pyridin-2-yl)-äthylester wurde hierauf in 12 ml Acetonitril aufgenommen und mit 5 ml Wasser und 4 ml 2N Natronlauge versetzt und 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde wässrige Ammoniumchloridlösung zugesetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde hierauf an Kieselgel mit Methylenchlorid/Äther (1:1) chromatographiert. Dabei wurden 0. 656 g (94% d. Th.) 2-(5-Phenyl-pyridin-2-yl)-äthanol als farbloser Festkörper erhalten; R_f : 0.09 (SiO_2 , Methylenchlorid:Äther=1:1).

(γ) 0.473 g (2.4 mMol) 2-(5-Phenyl-pyridin-2-yl)-äthanol, 0.420 g (2.85 mMol) Phthalimid und 0.747 g (2.85 mMol) Triphenylphosphin wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und das Reaktionsgemisch hierauf unter Argon bei -5°C mit 0.47 ml (3.0 mMol) Azodicarbonsäure diäthylester versetzt, weitere 20 Minuten bei -5°C und weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (98:2) chromatographiert. Dabei wurden 0. 657 g (83% d. Th.) 2-[2-(5-Phenyl-pyridin-2-yl)-äthyl]-isoindol-1,3-dion als farbloser Festkörper erhalten; R_f : 0.38 (SiO_2 , Hexan:Essigsäureäthylester=1:1).

(δ) 0.657 g (2.0 mMol) 2-[2-(5-Phenyl-pyridin-2-yl)-äthyl]-isoindol-1,3-dion, 0.5 ml Hydrazin-Hydrat und 5 ml Äthanol wurden unter Argon während 3.5 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Hierauf wurde mit 5 ml Äthanol und 20 ml Äther verdünnt, filtriert und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde anschliessend an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/konz. aq. Ammoniak (89:10:1) chromatographiert. Dabei wurden 0. 250 g (63% d. Th.) 2-(5-Phenyl-pyridin-2-yl)-äthylamin als gelblicher, amorpher Festkörper erhalten; R_f : 0.17 (SiO_2 , Methylenchlorid:Methanol:konz. aq. Ammoniak=89:10:1).

Beispiel 140

Durch Umsetzung von (3'RS,4'RS)-3'-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-6-methylsulfonyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester mit Alkoholen in analoger Weise wie in

Beispiel 129 (d) beschrieben und anschliessende Abspaltung der BOC-Gruppe mittels wasserfreiem Zinkbromid in Methylenchlorid wie in Beispiel 125 (h) beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 5 1) - Mit 3-Cyclohexyl-propanol (3'RS,4'RS)-6-(3-Cyclohexyl-propoxy)-3'-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin in Form eines farblosen Festkörpers; MS: 519 (M+H)⁺.
- 10 2) - Mit 3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propan-1-ol (hergestellt durch Alkylierung von Propylenglycol in grossem Überschuss mit 2-Methoxybenzylchlorid unter Verwendung von Natriumhydrid in N,N-Dimethylformamid) (3'RS,4'RS)-3'-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-6-[3-(2-methoxybenzyloxy)-propoxy]-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers; MS: 573 (M+H)⁺.
- 15 3) - Mit 4-Cyclohexyl-butanol (3'RS,4'RS)-6-(4-Cyclohexyl-butoxy)-3'-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin in Form eines amorphen, farblosen Öles; MS: 533 (M+H)⁺.

20 Der als Ausgangsmaterial eingesetzte (3'RS,4'RS)-3'-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-6-methylsulfonyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester wurde wie folgt hergestellt:

25 (a) In analoger Weise wie in Beispiel 127 (b) - (c) beschrieben, wurde aus 2-Methylsulfonyl-5-bromo-pyridin [Tetrahedron 41, 1373 (1985)] via 2-Methylsulfonyl-5-trimethylstannanyl-pyridin [farbloses Öl, MS: 289 (M)⁺] sowie 4-Trifluormethylsulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure tert-butylester, 6-Methylsulfonyl-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in Form eines gelblichen Festkörpers erhalten: MS: 307 (M+H)⁺.

30 (b) 1.5 g (4.9 mMol) 6-Methylsulfonyl-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester wurden in 15 ml 1,2-Dimethoxyäthan gelöst, bei 3 - 4° C mit 8.8 ml 1 molarer Boran-Tetrahydrofuranlösung versetzt und anschliessend während 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurden unter Eiskühlung 15 ml Wasser und anschliessend portionenweise 3.5 g (22.3 mMol) festes Natriumpercarbonat zugesetzt

und das Reaktionsgemisch während 1 Stunde auf 50° C erwärmt. Nun wurde die Reaktionslösung zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt, die vereinigten Methylenchloridphasen mit Natriumpyrosulfit-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und
5 eingengt. Der so erhaltene Rückstand wurde anschliessend an Kieselgel mit Hexan/Essigsäureäthylester (1:1) chromatographiert. Dabei resultierten 330 mg (21% d. Th.) (3'RS,4'RS)-3'-Hydroxy-6-methylsulfanyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in Form eines farblosen, amorphen Festkörpers: MS: 324
10 (M)+.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 125 (g) beschrieben, wurde aus (3'RS,4'RS)-3'-Hydroxy-6-methylsulfanyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester durch Alkylierung mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin [J. Amer. Chem. Soc. 64, 2657
15 (1942)] (3'RS,4'RS)-3'-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-6-methylsulfanyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in Form eines farblosen Festkörpers erhalten; MS: 526 (M+H)+.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 129 (c) beschrieben, wurde aus
20 (3'RS,4'RS)-3'-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-6-methylsulfanyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester durch Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure (3'RS,4'RS)-3'-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-6-methylsulfonyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure
25 tert-butylester in Form eines amorphen, farblosen Festkörpers erhalten; MS: 557 (M+H)+.

Beispiel 141

(a) 50.0 g (0.6 Mol) 1,2,5,6-Tetrahydropyridin und 135.3 g (0.6 Mol) Di-tert-butyl-dicarbonat wurden unter Zusatz von 166.0 g (1.2 Mol)
30 Kaliumcarbonat (wasserfrei) in 1250 ml Wasser (deionisiert) / Dioxan (3:2) während 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit je 300 ml Essigester extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit je 500 ml destilliertem Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat
35 getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Das so

erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Hexan und Essigester chromatographiert. Nach 3 Stunden Trocknen im Hochvakuum bei Raumtemperatur wurden so 109.4 g (99% d. Th.) 3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes Öl erhalten; MS: 183 (M)⁺.

(b) 127.0 g (0.6 Mol) m-Chlorperbenzoesäure wurden in 1.5 l Methylenchlorid unter Argon gelöst, dann eine Lösung von 108 g (0.59 Mol) 3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure tert-butylester in 500 ml Methylenchlorid bei 5° C innert 1 Stunde zugetropft und anschliessend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde auf Eiswasser gegossen, mit Kaliumcarbonatlösung auf pH >8 gestellt und nach Phasentrennung wurde 2 mal mit je 500 ml Methylenchlorid nachextrahiert; die organischen Phasen wurden 2 mal mit Wasser neutral gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Hexan und Essigester chromatographiert. Dabei erhielt man 86.64 g (74% d. Th.) (1RS,6SR)-7-Oxa-3-aza-bicyclo[4.1.0]heptan-3-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes Öl; MS: 199 (M)⁺.

(c) 19.9 g (100 mMol) (1RS,6SR)-7-Oxa-3-aza-bicyclo[4.1.0]heptan-3-carbonsäure tert-butylester und 32.5 g (500 mMol) Natriumazid wurden unter Zusatz von 39.1 g (250 mMol) Magnesiumsulfat Dihydrat in 500 ml Methanol abs. während 3 Stunden bei Rückfluss gerührt. Der Ansatz wurde hierauf auf 10° C abgekühlt, filtriert und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in 300 ml Methylenchlorid aufgenommen, nochmals filtriert und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit n-Hexan und Essigester chromatographiert. So erhielt man 15.86 g (66% d. Th.) (3RS,4RS)-4-Azido-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form farbloser Kristalle; MS: 242 (M)⁺.

(d) 15.4 g (63.5 mMol) (3RS,4RS)-4-Azido-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 15.5 g (69.9 mMol) 2-Brom-methylnaphthalin wurden unter Argon in 200 ml Dimethylformamid bei 5° C vorgelegt. Hierauf wurden auf einmal 3.33 g (76.2 mMol) Natriumhydrid-Dispersion (55% in Mineralöl) unter externer Kühlung

zugegeben, dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit je 200 ml Essigester extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit je 300 ml Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, 5 filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit n-Hexan und Essigester chromatographiert. So erhielt man 23.18 g (95% d. Th.) (3RS,4RS)-4-Azido-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes Öl; MS: 383 (M+H)⁺.

10 (e) 3.20 g (8.37 mMol) (3RS,4RS)-4-Azido-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 9.87 ml (176.3 mMol) Propargylalkohol wurden in 80 ml Toluol während 5 Stunden bei Rückfluss gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wurde das Rohprodukt an Kieselgel mit 15 Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. So erhielt man 1.47 g (40% d. Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-4-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form farbloser Kristalle [MS: 439 (M+H)⁺] und 0.81 g (22% d. Th.) (3RS,4RS)-4-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-4-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form farbloser 20 Kristalle; MS: 439 (M+H)⁺.

(f) 0.22 g (0.5 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-4-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.064 ml (0.5 mMol) ortho-Chlor-benzoylchlorid wurden in 10 ml 25 Methylenchlorid unter Argon bei Raumtemperatur vorgelegt. Hierauf wurden zuerst unter Rühren 0.41 ml (3 mMol) Triäthylamin, dann 0.025 g (0.2 mMol) 4-Dimethylamino-pyridin zugegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wurde das Rohprodukt an 30 Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. So erhielt man 0.14 g (49% d. Th.) (3RS,4RS)-4-[4-(2-Chlor-benzoyloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Harz; MS: 577 (M+H)⁺.

35 (g) In analoger Weise wie in Beispiel 136 (a) beschrieben, wurde aus (3RS,4RS)-4-[4-(2-Chlor-benzoyloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-3-

(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester durch Abspaltung der BOC-Gruppe mit Chlorwasserstoff in Methanol 2-Chlor-benzoesäure 1-[(3RS,4RS)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-1H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl ester Hydrochlorid (1:1) in Form
5 farbloser Kristalle erhalten; MS: 477 (M+H)⁺.

Beispiel 142

In analoger Weise wie in Beispiel 136 (a) beschrieben, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol die folgenden Verbindungen erhalten:

- 10 1) - Aus (3RS,4RS)-4-(5-Benzyloxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester (3RS,4RS)-4-(5-Benzyloxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als hellgelbes Öl; MS: 429 (M+H)⁺;
- 15 2) - aus (3RS,4RS)-4-(4-Benzyloxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester (3RS,4RS)-4-(4-Benzyloxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin Hydrochlorid (1:1) in Form farbloser Kristalle; MS: 429 (M+H)⁺;
- 20 3) - aus (3RS,4RS)-4-[5-(3-Benzyloxy-propoxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester (3RS,4RS)-4-[5-(3-Benzyloxy-propoxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Öl; MS: 487 (M+H)⁺;
- 25 4) - aus (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Öl; MS: 487 (M+H)⁺.

Die als Ausgangssubstanzen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

- 30 (a) 0.22 g (0.5 mMol) (3RS,4RS)-4-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3] triazol-1-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-4-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 141 (e)] und 0.09 ml (0.75 mMol) Benzylbromid wurden unter Argon in 5 ml Dimethylformamid bei 5° C vorgelegt, dann 0.044 g (1

mMol) Natriumhydrid-Dispersion (55% in Mineralöl) auf einmal zugegeben und während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde hierauf auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit je 30 ml Essigester extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit je 25 ml destilliertem Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. So erhielt man 0.24 g (91% d. Th.) (3RS,4RS)-4-(5-Benzoyloxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes Öl; MS: 529 (M+H)⁺.

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 142 (a) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-[1,2,3] triazol-1-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-4-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 141 (e)] der (3RS,4RS)-4-(4-Benzoyloxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbes Öl erhalten; MS: 529 (M+H)⁺.

(c) 0.22 g (0.5 mMol) (3RS,4RS)-4-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3] triazol-1-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-4-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 141 (e)] und 0.13 ml (0.75 mMol) 3-Benzoyloxy-propylbromid wurden unter Argon in 5 ml Dimethylformamid bei 5° C vorgelegt, dann 0.17 g (1 mMol) Kaliumiodid gefolgt von 0.044 g (1 mMol) Natriumhydrid-Dispersion (55% in Mineralöl) auf einmal zugegeben und danach während 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde hierauf auf Eiswasser gegossen, das Produkt 3 mal mit je 30 ml Essigester extrahiert, die organischen Phasen wurden 2 mal mit je 25 ml destilliertem Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. So erhielt man 0.27 g (92% d. Th.) (3RS,4RS)-4-[5-(3-Benzoyloxy-propoxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes Öl; MS: 586 (M)⁺.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 142 (c) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-[1,2,3] triazol-1-yl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-4-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 141 (e)]

der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelbes Öl erhalten; MS: 586 (M)⁺.

Beispiel 143

5 In analoger Weise wie in Beispiel 136 (a) beschrieben, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol die folgenden Verbindungen erhalten:

1) - Aus dem (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']-bipyridin-1-carbonsäure tert-butylester das
10 (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[2,4']-bipyridin als leicht gelbes Öl; MS : 319 (M+H)⁺;

2) - aus dem (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1-carbonsäure tert-butylester das
15 (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin als gelbes Öl; MS : 319 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

(a) (α) Eine Lösung von 662 mg (2.0 mMol) 4-Trifluormethyl-sulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 126 (c)],
20 884 mg (2.4 mMol) 2-Tributylstannylpyridin (obtained from the Maybridge Chemical Company) und 254 mg (6.0 mMol) wasserfreiem Lithiumchlorid in 30 ml absolutem DMF wurde mit Argon gespült, danach mit 115 mg (0.1 mMol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(IV) versetzt und dann 3 Stunden lang unter Argon zum
25 Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch in 25 ml 10%ige Ammoniaklösung gegossen und schließlich 5 Minuten lang intensiv gerührt. Die leicht gelbe Lösung wurde mit 100 ml Methylenchlorid versetzt und 5 Minuten nachgerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 25 ml
30 Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 25 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einem 2:1-Gemisch von

Hexan und Essigester als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 354 mg (68 % d.Th) 3',6'-Dihydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butyl ester als gelbes Öl erhalten; MS : 261 (M+H)⁺.

(β) Eine Lösung von 1.30 g (5.0 mMol) 3',6'-Dihydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde bei 0 °C unter Argon tropfenweise mit 1.0 ml (801 mg, 10.0 mMol) Boran-Dimethylsulfidkomplex (95%ig) in Dimethylsulfid versetzt. Das Gemisch wurde zum Sieden erhitzt, so daß ein langsames Abdestillieren des Lösungsmittels stattfand (ca. ein Tropfen pro Minute). Nach 3 Stunden wurden bei 0 °C tropfenweise 3 ml 2N Natriumhydroxid-Lösung und 2 ml Wasserstoffperoxidlösung (30 %ig) zugegeben. Das Gemisch wurde 6 Stunden lang bei 50 °C gerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Aufarbeitung unter starkem Rühren auf ein Gemisch von 200 ml Äther, 200 ml Wasser und 25 ml Natriumpyrosulfitlösung (10%ig) gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 25 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einem 1:1-Gemisch von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 354 mg (24 % d.Th) (3'RS,4'RS)-3'-Hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester als gelbes Öl erhalten; MS : 279 (M+H)⁺.

(γ) In analoger Weise wie im Beispiel 125 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3'RS,4'RS)-3'-Hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethyl-naphthalin der (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']-bipyridin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Harz erhalten; MS : 419 (M+H)⁺.

(b) (α) Eine Lösung von 16.7 g (106 mMol) 3-Brom-pyridin in 200 ml tert-Butylmethylläther wurde auf -75° C abgekühlt. Dazu wurde innerhalb von 45 Minuten eine Lösung von 66 ml (106 mMol) n-Butyllithium (1.6 M in Hexan) getropft und eine Stunde lang bei -75° C nachgerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 10.0 g (52.8 mMol) 1-Benzyl-4-piperidon in 50 ml tert-Butylmethylläther bei -70° C bis -75° C

5 tropfenweise zugegeben und danach 2 Stunden gerührt. Anschließend ließ man das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen. Danach wurde mit 50 ml Wasser hydrolysiert und mit 100 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat
10 getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck eingeeengt, wobei das Produkt auszufallen begann. Aus der eingedampften Mutterlauge wurden durch Kristallisation aus einem Gemisch von Essigester und Hexan weitere 1.9 g isoliert, so daß insgesamt 8.4 g (60 % d.Th.) 1'-Benzyl-2',3',5',6'-tetrahydro-1'H-
10 [3,4']bipyridinyl-4'-ol als farbloser Festkörper erhalten wurden; MS : 268 (M+H)⁺.

(β) Eine Dispersion von 4.52 g (16.8 mMol) 1'-Benzyl-2',3',5',6'-tetrahydro-1'H-[3,4']bipyridinyl-4'-ol und 18 g (71 mMol) Kaliumdisulfat in 35 ml Dekalin wurde 30 Minuten lang bei 190 °C gerührt. Nach dem
15 Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gelöst und zweimal mit je 50 ml Toluol extrahiert. Anschließend wurde die wäßrige Phase mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wurde danach über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck
20 eingedampft. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt an Kieselgel unter Verwendung eines 98:2:0.1-Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 4.03 g (61 % d.Th.) 1'-Benzyl-1',2',3',6'-tetrahydro-3,4'-bipyridin als gelbliches Öl erhalten; MS : 250 (M)⁺.

25 (γ) In analoger Weise wie in Beispiel 126 (f) beschrieben, wurde durch Hydroborierung des 1'-Benzyl-1',2',3',6'-tetrahydro-3,4'-bipyridins das (3'RS,4'RS)-1'-Benzyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-3'-ol als gelbliches Öl erhalten; MS : 268 (M)⁺. Die sich anschließende Abspaltung der Benzylgruppe mittels katalytischer Hydrierung in
30 Gegenwart von Palladium-Kohle (10%) bei Raumtemperatur unter Normaldruck in Methanol während 18 Stunden lieferte das (3'RS,4'RS)-1',2',3',4',5',6'-Hexahydro-[3,4']bipyridinyl-3'-ol, das nach Umsetzung mit Di-tert-butyl-dicarbonat, analog Beispiel 141 (a), den (3'RS,4'RS)-3'-Hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester als gelbliches Öl lieferte; MS : 279 (M+H)⁺. Die
35 darauffolgende Alkylierung mit 2-Brommethyl-naphthalin, analog

Beispiel 125 (g), lieferte den (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']-bipyridin-1-carbonsäure tert-butylester, der als Rohprodukt in die Abspaltungsreaktion der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol eingesetzt wurde.

5

Beispiel 144

Durch Abspaltung der BOC-Gruppe wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

1) - Aus dem (3'RS,4'RS)-6-(3-Benzylloxy-propoxy)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1-carbonsäure tert-butylesters mittels Zinkbromid in Methylenchlorid, analog Beispiel 125
10 (h), das (3'RS,4'RS)-6-(3-Benzylloxy-propoxy)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin als farbloser Festkörper; MS : 483 (M+H)⁺;

2) - aus dem (3'RS,4'RS)-5-(2-Benzylloxy-äthoxymethyl)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipyridin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Chlorwasserstoff in Methanol,
15 analog Beispiel 136 (a), das (3'RS,4'RS)-5-(2-Benzylloxy-äthoxymethyl)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[2,4']bipyridin als leicht gelbes Öl; MS : 483 (M+H)⁺;

20 Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

(a) (α) Eine Lösung von 10.62 g (40.2 mMol) 2-Benzylloxy-5-brompyridin [J.Org.Chem. 60, 1408(1995)] und 10.0 ml (15.8 g, 48.2 mMol) Hexamethyldistannan 100 ml absolutem Dioxan wurde mit Argon
25 gespült und mit 2.32 g (2.0 mMol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(IV) versetzt. Das Gemisch wurde 15 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Die dunkle Lösung wurde zur Aufarbeitung über Speedex filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in 300 ml Methylenchlorid gelöst,
30 zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einem 3:1-Gemisch von Hexan und Methylenchlorid als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 10.4 g (74 %

d.Th) 2-Benzoyloxy-5-trimethylstannyl-pyridin als farbloses Öl erhalten; MS : 349 (M+H)⁺.

(β) In analoger Weise wie oben beschrieben wurde durch eine Palladium katalysierte Kopplung des 2-Benzoyloxy-5-trimethylstannyl-pyridins mit 4-Trifluormethyl-sulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 126 (c)] der 6-Benzoyloxy-3',6'-dihydro-2H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 367 (M+H)⁺.

(γ) Eine Lösung von 0.75 g (2.04 mMol) 6-Benzoyloxy-3',6'-dihydro-2H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in 3 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde bei 0 °C unter Argon tropfenweise mit 0.42 ml (4.20 mMol) Boran-Dimethylsulfidkomplex (95%ig) in Dimethylsulfid versetzt. Das Gemisch wurde auf 60 °C erhitzt und gleichzeitig ein leichter Argonstrom durchgeleitet. Nach 1.5 Stunden wurden bei 0 °C tropfenweise 3 ml Tetrahydrofuran und 2 ml Wasser zugegeben. Anschließend wurden portionsweise 740 mg (4.71 mMol) Natriumpercarbonat zugegeben, das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 1 Stunde lang bei 60 °C erhitzt. Danach wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Aufarbeitung unter starkem Rühren auf ein Gemisch von 100 ml Äther, 100 ml Wasser und 10 ml 10%iger Natriumpyrosulfitlösung gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 25 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt (0.9 g) wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einem 4:1-Gemisch von Methylenchlorid und Essigester als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 0.630 g (80 % d.Th) eines 4:1 Gemisches des (3'RS,4'RS)-6-Benzoyloxy-3'-hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters und 6-Benzoyloxy-4'-hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters als farbloser Festkörper erhalten; MS : 385 (M+H)⁺.

(δ) Eine Lösung von 256 mg (0.67 mMol) eines 4:1 Gemisches des (3'RS,4'RS)-6-Benzoyloxy-3'-hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters und 6-Benzoyloxy-4'-

hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters in 6 ml absolutem Methanol wurde mit 40 mg Palladium-Kohle (10%ig) versetzt und 6 Stunden lang bei Normaldruck hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und anschließendem

5 Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das 4:1 Gemisch des (3'RS,4'RS)-3'-Hydroxy-6-oxo-1,6,3',4',5',6'-hexahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters und 4'-Hydroxy-6-oxo-1,6,3',4',5',6'-hexahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters als farbloser Festkörper erhalten; MS : 295

10 (M+H)⁺.

(ε) Eine Lösung von 74 mg (0.25 mMol) eines 4:1 Gemisches des (3'RS,4'RS)-3'-Hydroxy-6-oxo-1,6,3',4',5',6'-hexahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters und 4'-Hydroxy-6-oxo-1,6,3',4',5',6'-hexahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-

15 butylesters, 99 mg (0.375 mMol) Triphenylphosphin und 52 mg (0.312 mMol) 3-Benzoyloxy-1-propanol in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde portionsweise mit 69 mg (0.30 mMol) Azodicarbonsäure-di-tert-butylester versetzt und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 0.25 ml Methanol

20 versetzt und zur Aufarbeitung unter starkem Rühren in 10 ml Methylenchlorid und 10 ml Wasser eingegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen, über Magnesium-

25 sulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Das Rohprodukt (280 mg) wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einem 4:1-Gemisch von Methylenchlorid und Essigester als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 37 mg (34 % d.Th) eines 4:1 Gemisch des (3'RS, 4'RS)-6-(3-

30 Benzyloxy-propoxy)-3'-hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters und 6-(3-Benzoyloxy-propoxy)-4'-hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Öl erhalten; MS : 443 (M+H)⁺.

(ζ) In analoger Weise wie im Beispiel 125 (g) beschrieben, wurde durch

35 Alkylierung des 4:1 Gemisches des (3'RS, 4'RS)-6-(3-Benzoyloxy-propoxy)-3'-hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-

carbonsäure tert-butylesters und 6-(3-Benzoyloxy-propoxy)-4'-hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethynaphthalin und anschließende Trennung der Isomeren der (3'RS,4'RS)-6-(3-Benzoyloxy-propoxy)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 583 (M+H)⁺.

(b) (α) Zunächst wurde eine Lösung von 54 ml (86 mMol) Methyllithium (1.6 M in Äther) bei 0 °C in 100 absolutem Tetrahydrofuran hergestellt. Danach wurde tropfenweise innerhalb von 30 Minuten bei 0°C eine Lösung von 20 ml (96.8 mMol) Hexamethyldistannan in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran zugegeben und 30 Minuten lang bei 0 °C nachgerührt. Die hellgelbe Lösung wurde auf -78 °C abgekühlt. Innerhalb von 45 Minuten wurde dazu bei -78 °C tropfenweise eine Lösung von 14.2 g (71.3 mMol) N-tert-butoxycarbonyl-4-piperidon in 80 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Nach 4 Stunden bei -78 °C wurden 60 ml gesättigte Kaliumnatriumtartrat-Lösung tropfenweise zugegeben und das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 200 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und zweimal mit je 100 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das erhaltene gelbe Öl (23.1 g), wurde in 250 ml Methylenchlorid gelöst, mit 25.6 ml (183.9 mMol) Triäthylamin versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Es wurde innerhalb 1 Stunde bei 0 °C eine Lösung von 9.82 ml (18.4 mMol) Methansulfochlorid in 90 ml Methylenchlorid tropfenweise zugegeben und dann 1 Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wurden bei 0 °C 28.3 ml (190.3 mMol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) innerhalb von 30 Minuten tropfenweise zugegeben. Die rote Lösung wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch mit 200 ml Wasser unter starkem Rühren versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 100 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Das Rohprodukt (21.4 g) wurde

mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 12.9 g (37.2 mMol, 52 % d.Th.) 4-Trimethylstannyl-3,6-2H-pyridin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbes Öl erhalten; MS : 348 (M+H)⁺.

- 5 (β) In analoger Weise wie oben beschrieben, wurde durch eine Palladium-katalysierte Kopplung des 4-Trimethylstannyl-3,6-2H-pyridin-1-carbonsäure tert-butylesters mit (rac)-2-Chlor-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-pyridin [EP 475 273] der (RS)-5-(Tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-3',6'-dihydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbonsäure
10 tert-butylester als gelbes Öl erhalten; MS : 375 (M+H)⁺.

- (γ) Eine Lösung von 2.56 g (6.84 mMol) (RS)-5-(Tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-3',6'-dihydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde unter Argon bei 0 °C tropfenweise mit 1.40 ml (1.12 g, 14.0 mMol) Boran-Dimethylsulfid-
15 komplex (95%ig) in Dimethylsulfid versetzt. Das Gemisch wurde auf 50 °C erhitzt und gleichzeitig ein leichter Argonstrom durchgeleitet. Nach 45 Minuten wurden 10 ml Tetrahydrofuran zugegeben, auf 0 °C abgekühlt und portionsweise 1.58 g (21.0 mMol) Trimethylamin-N-Oxyd in fester Form zugegeben, wobei die Temperatur bei 5-10 °C gehalten
20 wurde. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt, 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, mit 10 ml Methanol versetzt und anschließend eine weitere Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Aufarbeitung unter starkem Rühren auf ein Gemisch von 200 ml Methylenchlorid, 200 ml Wasser,
25 und 10 ml 2N Natriumhydroxidlösung gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 50 ml Natriumpyrosulfitlösung (10%ig) (wobei der pH mittels Zugabe von 2N Natriumhydroxidlösung auf ca. 9 gestellt
30 wurde) und zweimal mit je 25 ml Wasser gewaschen, danach über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich unter verminderte Druck eingedampft. Das Rohprodukt (2.59 g) wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einem 1:1-Gemisch von
35 Methylenchlorid und Essigester als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 0.280 g (10 % d.Th.) eines 1:1-Gemisches des (3'RS,4'RS)-3'-Hydroxy-5-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl]-3',4',5',6'-

tetrahydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters als leicht gelbes Öl erhalten; MS : 393 (M+H)⁺.

(δ) In analoger Weise wie im Beispiel 125 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des 1:1-Gemisches des (3'RS,4'RS)-3'-Hydroxy-5-[(RS)- und
5 -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl]-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters mit 2-Brommethyl-naphthalin das 1:1 Gemisch des (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-5-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl]-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters
10 als gelbes Öl erhalten; MS : 533 (M+H)⁺.

(ε) Eine Lösung von 102 mg (0.19 mMol) eines 1:1 Gemisches des (3'RS,4'RS)-3'-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-5-[(RS)- und -[(SR)-tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl]-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters wurde in 2 ml Methanol gelöst und auf -15
15 °C abgekühlt. Es wurden innerhalb von 2 Minuten bei -10 bis -15 °C 2 ml einer 2 N Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 30 Minuten lang nachgerührt, dann zur Aufarbeitung zwischen 25 ml Essigester und 25 ml wäßriger 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die
20 wäßrige Phase dreimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich unter verminderten Druck eingedampft. Das Rohprodukt (96 mg) wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 1:1-Gemisch von Essigester und Methylenchlorid als
25 Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 78 mg (92% d.Th.) (3'RS,4'RS)-5-Hydroxymethyl-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS: 449 (M+H)⁺.

(ζ) Eine Lösung von 70 mg (0.156 mMol) (3'RS,4'RS)-5-Hydroxymethyl-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in 2 ml absolutem DMF wurde auf -10 °C
abgekühlt und mit 26 µl (19 mg, 0.187 mMol) Triäthylamin versetzt. Bei -10 bis -15 °C wurden 13 µl (20 mg, 0.172 mMol) Methansulfochlorid und
35 2 mg N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP) zugegeben und anschließend 1 Stunde lang bei 0 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch

zwischen 25 ml Essigester und 25 ml wäßriger 5%iger Ammoniumchlorid-Lösung verteilt und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden über Magnesiumsulfat
5 getrocknet und schließlich unter verminderten Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 1:1-Gemisch von Essigester und Hexan als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 22 mg (35% d.Th.) (3'RS,4'RS)-5-Chlormethyl-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester als leicht gelbes Öl erhalten; MS: 467, 469
10 (M+H)⁺.

(η) Eine Lösung von 22 mg (0.047 mMol) (3'RS,4'RS)-5-Chlormethyl-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester in 0.5 ml DMF wurde mit 67 µl (72 mg, 0.47
15 mMol) 2-Benzyl oxyäthanol und 19 mg (0.47 mMol) Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Öl) versetzt und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde zur Aufarbeitung zwischen 15 ml Essigester und 15 ml wäßriger 5%iger Ammoniumchlorid-Lösung verteilt, dann die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 5 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden über Magnesiumsulfat
20 getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Der rohe (3'RS,4'RS)-5-(2-Benzyl oxy-äthoxymethyl)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester wurde ohne weitere Reinigung und
25 Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Beispiel 145

(a) Eine Lösung von 10.8 g (54.3 mMol) (1RS,6SR)-7-Oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 141 (b)] in 250
30 ml Acetonitril wurde mit 7.98 g (162.9 mMol) pulverisiertem Natriumcyanid und 17.3 g (162.9 mMol) Lithiumperchlorat versetzt und das Reaktionsgemisch unter Argon 24 Stunden lang bei 95° C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die bräunliche Lösung abgekühlt, mit 150 ml Essigester versetzt und über Decalit filtriert. Das Filtrat wurde mit 100
35 ml Wasser gewaschen und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde auf pH 5 gestellt und dreimal mit je 60 ml Essigester

- ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 4:1-Gemisches von Hexan und Essigester als
- 5 Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhielt 9.9 g (80.5% d.Th.) eines 4:1-Gemisches von (3RS,4RS)-4-Cyano-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und (3RS,4SR)-3-Cyano-4-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form farbloser Kristalle; MS : 227 (M+H)⁺.
- 10 (b) Eine Lösung von 5.8 g (25.6 mMol) eines 4:1-Gemisches von (3RS,4RS)-4-Cyano-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und (3RS,4SR)-3-Cyano-4-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 50 ml N,N-Dimethylformamid wurde mit 1.8 g (38.4 mMol) Natriumhydrogensulfid Monohydrat und 2.05 g (38.4 mMol)
- 15 Ammoniumchlorid 4 Stunden lang bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand in 150 ml Methylenchlorid aufgenommen. Die erhaltene Lösung wurde zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen, die organische Phase abgetrennt, über
- 20 Natriumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zur Reinigung und Trennung des Isomerengemisches an Kieselgel unter Verwendung eines 95:5:0.1-Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhielt 3.48 g (3RS,4SR)-3-
- 25 Hydroxy-4-thiocarbamoyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester (52 % d.Th.), (R_f : 0.37, Kieselgel; Methylenchlorid:Methanol:Ammoniak = 90:10:0.1 v/v/v), MS: 260 (M)⁺, sowie 1.2 g eines Gemisches von (3RS,4SR)-3-Hydroxy-4-thiocarbamoyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und (3RS,4RS)-4-Hydroxy-3-thiocarbamoyl-piperidin-1-
- 30 carbonsäure tert-butylester jeweils als farbloses Öl.
- (c) Zu einer Lösung von 1.88g (7.22 mMol) (3RS,4SR)-3-Hydroxy-4-thiocarbamoyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 5 ml Aceton wurden bei Raumtemperatur 4 ml Methyljodid gegeben. Nach 14 Stunden Rühren bei Raumtemperatur war das Produkt ausgefallen. Es
- 35 wurden 10 ml Äther zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 Minuten lang nachgerührt. Nach dem Abfiltrieren und Trocknen wurden 2.76 g

(3RS,4SR)-[Amino-(1-tert-butoxycarbonyl-3-hydroxy-piperidin-4-yl)-methylen]-methyl-sulfonium Iodid (98% d.Th.) als farblose Kristalle erhalten; Rf : 0.22 (Kieselgel; Methylenchlorid:Methanol:Ammoniak = 95:5:0.1 v/v/v).

- 5 (d) Eine Lösung von 2.76 g (7.09 mMol) (3RS,4SR)-[Amino-(1-tert-butoxycarbonyl-3-hydroxy-piperidin-4-yl)-methylen]-methyl-sulfonium Iodid in 15 ml Methanol wurde mit 0.41 g (3.55 mMol) Ammonium-carbonat versetzt und 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem
10 Druck eingedampft. Es wurden 2.5 g (95 % d.Th.) (3RS,4RS)-4-Carbamimidoyl-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester Iodid als farbloser Schaum erhalten.

- Eine Lösung von 715 mg (1.92 mMol) (3RS,4RS)-4-Carbamimidoyl-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester Iodid in 20 ml
15 Methanol wurde mit 321 mg (1.92 mMol) Silberacetat bei Raumtemperatur eine Stunde lang gerührt. Das ausgefallene Silberjodid wurde abfiltriert und mit 20 ml Methanol gewaschen. Das erhaltene leichtgelbe Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhielt 538 mg (92% d.Th.) (3RS,4RS)-4-
20 Carbamimidoyl-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester Acetat als farblosen Schaum.

- (e) Eine Lösung von 372 mg (1 mMol) (3RS,4RS)-4-Carbamimidoyl-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester Acetat in 10 ml Methanol wurde mit 1 ml 1N Natriummethylat-Lösung versetzt und bei
25 Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 205 mg (1 mMol) 2-Benzyloxy-3-dimethylamino-acrolein (EPA 0477 901) dazu gegeben und die Lösung 18 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 5 ml
30 Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und schließlich unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 1:4-Gemisches von Methylenchlorid und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhielt 106 mg (27 %
35 d.Th.) (3RS,4RS)-4-(5-Benzyloxy-pyrimidin-2-yl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 386 (M+H)⁺.

- (f) Eine Lösung von 110mg (0.29 mMol) (3RS,4RS)-4-(5-Benzyloxy-pyrimidin-2-yl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 5 ml Methanol wurde mit 20 mg Palladium(5 %ig)-Kohle versetzt und bei Raumtemperatur während 12 Stunden hydriert. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator abfiltriert und mit 20 ml Methanol gewaschen. Die Methanollösung wurde unter vermindertem Druck eingedampft und das resultierende Öl durch Zugabe von Äther zum Kristallisieren gebracht. Man erhielt 80 mg (93% d.Th.) (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(5-hydroxy-pyrimidin-2-yl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in Form farbloser, leicht zerfließender Kristalle; MS : 296 (M+H)⁺.
- (g) Ein Gemisch von 65 mg (0.22 mMol) (3RS,4RS)-3-Hydroxy-4-(5-hydroxy-pyrimidin-2-yl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, 90mg (0.66 mMol) Kaliumcarbonat und 151.2 mg (0.66 mMol) (3-Brom-propoxymethyl)-benzol in 10 ml Methyläthylketon wurde bei 80 °C 48 Stunden lang unter Argon gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung direkt an Kieselgel unter Verwendung eines 1 : 4-Gemisches von Methylenchlorid und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhielt 40 mg (41% d.Th.) (3RS,4RS)-4-[5-(3-Benzyloxy-propoxy)-pyrimidin-2-yl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als Schaum; R_f : 0.43 (Kieselgel; Methylenchlorid:Essigester = 1:4 v/v).
- h) Eine Lösung von 40 mg (0.09 mMol) (3RS,4RS)-4-[5-(3-Benzyloxy-propoxy)-pyrimidin-2-yl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 23 mg (0.1 mMol) 2-Brommethyl-naphthalin in 5 ml N,N-Dimethylformamid wurde mit 5 mg (0.1mMol) Natriumhydrid (50 %ige Dispersion in Öl) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft, der erhaltene Rückstand in 3 ml Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung direkt an Kieselgel unter Verwendung eines 2:1-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhielt 40 mg (76% d.Th.) (3RS,4RS)-4-[5-(3-Benzyloxy-propoxy)-pyrimidin-2-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als Öl; MS : 584 (M+H)⁺.

(i) Eine Lösung von 40 mg (0.07 mMol) (3RS,4RS)-4-[5-(3-Benzoyloxy-propoxy)-pyrimidin-2-yl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.1 ml Trifluoressigsäure in 1 ml Methylenchlorid wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. 5 Danach wurde die Lösung eingedampft, der Rückstand in 1 ml Essigester aufgenommen und durch Zugabe von Hexan zum Kristallisieren gebracht. Man erhielt 25 mg (60% d.Th.) (3RS,4RS)-5-(3-Benzoyloxy-propoxy)-2-[3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin Trifluoracetat in Form farbloser Kristalle; MS: 484 (M+H)+.

10

Beispiel 146

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 145 (a) beschrieben, wurde durch Epoxidöffnung mittels 4-Benzoyloxy-2(1H)-pyridon [Chem. Pharm. Bull. 22, 763 - 770 (1974)] aus dem (1RS,6SR)-7-Oxa-3-aza-bicyclo[4.1.0]heptan-3-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 141 (b)] das 1:1-Gemisch des 15 (3'RS,4'RS)-4-Benzoyloxy-4'-hydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-2'H-[1,3']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters und (3'RS,4'RS)-4-Benzoyloxy-3'-hydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-2'H-[1,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters als farblose Kristalle erhalten; MS : 401 (M+H)+.

20

(b) In analoger Weise wie in Beispiel 145 (f) beschrieben, wurde aus dem 1:1-Gemisch des (3'RS,4'RS)-4-Benzoyloxy-4'-hydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-2'H-[1,3']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters und (3'RS,4'RS)-4-Benzoyloxy-3'-hydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-2'H-[1,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters mittels katalytischer 25 Hydrierung das 1:1-Gemisch des (3'RS,4'RS)-4,3'-Dihydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H,2'H-[1,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters und (3'RS,4'RS)-4,4'-Dihydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H,2'H-[1,3']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters als farbloser Schaum erhalten; MS: 311 (M+H)+.

30

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 145 (g) beschrieben, wurde aus dem 1:1-Gemisch des (3'RS,4'RS)-4,3'-Dihydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H,2'H-[1,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters und (3'RS,4'RS)-4,4'-Dihydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H,2'H-[1,3']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters durch Umsetzung mit (3- 35 Brom-propoxymethyl)-benzol in Gegenwart von Kaliumcarbonat das

Gemisch des (3'RS,4'RS)-4-(3-Benzylloxy-propoxy)-3'-hydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H,2'H-[1,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters und (3'RS,4'RS)-4-(3-Benzylloxy-propoxy)-4'-hydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H,2'H-[1,3']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Öl erhalten; MS : 459 (M+H)⁺.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 145 (h) beschrieben, wurden aus dem Gemisch des (3'RS,4'RS)-4-(3-Benzylloxy-propoxy)-3'-hydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H,2'H-[1,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters und (3'RS,4'RS)-4-(3-Benzylloxy-propoxy)-4'-hydroxy-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H,2'H-[1,3']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylesters mittels Alkylierung durch 2-Brommethyl-naphthalin und nach chromatographischer Trennung der beiden Isomeren an Kieselgel unter Verwendung eines 1:4-Gemisches von Methylenchlorid und Essigester als Eluierungsmittel der (3'RS,4'RS)-4-(3-Benzylloxy-propoxy)-4'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H,2'H-[1,3']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester, (R_f : 0.64, SiO₂; Methylenchlorid:Essigester = 1:4 v/v), und der (3'RS,4'RS)-4-(3-Benzylloxy-propoxy)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H,2'H-[1,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester MS: 599 (M+H)⁺, (R_f : 0.44, SiO₂; Methylenchlorid:Essigester = 1:4 v/v) jeweils als gelbliches Öl erhalten. (e) In analoger Weise wie in Beispiel 145 (i) beschrieben, wurde aus dem (3'RS,4'RS)-4-(3-Benzylloxy-propoxy)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-2-oxo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H,2'H-[1,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Trifluoressigsäure das (3'RS,4'RS)-4-(3-Benzylloxy-propoxy)-3'-(naphthalin-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[1,4']bipyridin-2-on Trifluoracetat als farbloser Festkörper erhalten; MS: 499 (M+H)⁺.

Beispiel 147

30 In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol die folgenden Verbindungen erhalten:

1) - Aus dem (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-[4-(2-Benzylloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester das (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-[4-(2-Benzylloxy-

äthoxymethyl)-phenyl]-2-(naphthalin-2-yl-methoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]-octan als farbloses Öl; R_f : 0.15 (Kieselgel; Methylenchlorid:Methanol:Ammoniak=95:5:0.1);

2) - aus dem (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-3-[4-(2-phenoxy-äthoxymethyl)-phenyl]-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester das (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-3-[4-(2-phenoxy-äthoxymethyl)-phenyl]-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan als gelbes Öl; R_f : 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid:Methanol:Ammoniak=95:5:0.1);

3) - aus dem (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-Benzoyloxymethyl-phenyl)-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester +BOC das (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-Benzoyloxymethyl-phenyl)-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 464 (M+H)⁺;

4) - aus dem (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-3-(4-phenylsulfanylmethyl-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester das (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-3-(4-phenylsulfanylmethyl-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 566 (M+H)⁺;

5) - aus dem (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-[4-(2-Chlor-benzoyloxymethyl)-phenyl]-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester +BOC der 2-Chlor-benzoesäure (1RS,2RS,3RS,5SR)-4-[2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-benzylester als gelblicher Schaum; MS : 512 (M+H)⁺;

Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (eee)] mit 2-(Benzoyloxy)-äthyljodid [Helv.Chim.Acta Vol.71, (1988), 2039] der (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-

bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 625 (M+NH₄)⁺.

5 (b) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (eee)] mit Phenoxy-äthylbromid der (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-3-[4-(2-phenoxy-äthoxymethyl)-phenyl]-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 611 (M+NH₄)⁺.

10 (c) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (eee)] mit Benzylbromid der (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-Benzylloxymethyl-phenyl)-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-
15 bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester +BOC erhalten, der als Rohprodukt in die Reaktion zur BOC-Abspaltung eingesetzt wurde.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 33 (a) beschrieben, wurde durch Umsetzung des (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-
20 butylesters [Beispiel 86 (eee)] mit Diphenyldisulfid in Gegenwart von Tributylphosphin der (1RS,2RS,3RS,5SR)-2-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-3-(4-phenylsulfanylmethyl-phenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 566 (M+H)⁺.

(e) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (k) beschrieben, wurde durch
25 Veresterung des (1RS,2RS,3RS,5SR)-3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (eee)] mit 2-Chlor-benzoylchlorid der 2-Chlor-benzoesäure (1RS,2RS,3RS,5SR)-4-[2-(naphthalin-2-ylmethoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-benzylester als farbloses Ö erhalten, der als
30 Rohprodukt in die Reaktion zur BOC-Abspaltung eingesetzt wurde.

Beispiel 148

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurde aus dem (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-

butylester durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als amorpher, farbloser Festkörper erhalten; MS : 526 (M+H)⁺.

5 Der als Ausgangsstoff eingesetzte (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester wurde wie folgt synthetisiert:

(a) In analoger Weise wie in Beispiel 68 (a)-(b) beschrieben, wurde zunächst die primäre Hydroxyfunktion des (3RS,4RS)- und (3SR,4RS)-1-Benzyl-3-hydroxymethyl-piperidin-4-ols [E.Jaeger und J.H.Biel, 10 J.Org.Chem. 30 (3), 740-744 (1965)] geschützt, indem an Stelle des tert-Butyldiphenylchlorsilans mit Triphenylchlormethan, analog Beispiel 22 (h), in Pyridin eingesetzt wurde und so das (3RS,4RS)- und (3SR,4RS)-1-Benzyl-3-trityloxymethyl-piperidin-4-ol erhalten wurde. Die 15 darauffolgende Oxidation mit Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid lieferte das (RS)-1-Benzyl-3-trityloxymethyl-piperidin-4-on als farblosen Schaum; MS : 462 (M+H)⁺. Die sich anschließende Umsetzung mit 4-Iodanisol, analog Beispiel 62 (b), lieferte das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3RS,4SR)-1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3-trityloxymethyl-piperidin-4-ols als farblosen Festkörper; MS : 570 (M+H)⁺. 20

(b) Zu einer Lösung von 8.36 g (14.6 mMol) des Gemisches des (3RS,4RS)- und (3RS,4SR)-1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3-trityloxymethyl-piperidin-4-ols in 20 ml trockenem Pyridin wurde innerhalb von 20 Minuten eine Lösung von 5.5 ml (58.7 mMol) 25 Phosphoroxychlorid in 20 ml trockenem Pyridin getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden lang bei 60 °C gerührt. Das dunkelrote Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid aufgenommen und mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über 30 Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 20:1-Gemisches von Toluol und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 6.1 g (75 % d.Th.) (RS)-1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3-trityloxymethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin als 35 farbloser Festkörper erhalten; MS : 552 (M+H)⁺.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 62 (d) beschrieben, wurde durch Hydroborierung des (RS)-1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3-trityloxymethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridins mit Boran-Tetrahydrofuran und anschließende Oxidation mittels Natriumpercarbonat das
5 (3RS,4RS,5SR)-1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-5-trityloxymethyl-piperidin-3-ol als farbloser Schaum erhalten; MS : 570 (M+H)⁺.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (d) beschrieben, wurde durch gleichzeitige Spaltung der Methoxy- und Trityloxygruppe mittels Bortribromid in Methylenchlorid aus dem (3RS,4RS,5SR)-1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-5-trityloxymethyl-piperidin-3-ol das (3RS,4RS,5SR)-1-Benzyl-5-hydroxymethyl-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-3-ol
10 Hydrobromid als weißer Festkörper erhalten; MS : 314 (M+H)⁺.

(e) In analoger Weise wie in Beispiel 2 (e) beschrieben, wurde durch katalytische Hydrierung bei Atmosphärendruck unter Verwendung eines Palladium(10%ig)-Kohle-Katalysators in Methanol aus dem
15 (3RS,4RS,5SR)-1-Benzyl-5-hydroxymethyl-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-3-ol Hydrobromid das (3RS,4RS,5SR)-5-Hydroxymethyl-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-3-ol Hydrobromid als farbloser Schaum erhalten; MS : 224 (M+H)⁺.

(f) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (f) beschrieben, wurde durch Umsetzung des (3RS,4RS,5SR)-5-Hydroxymethyl-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-3-ol Hydrobromids mit Di-tert-butyl-dicarbonat der
20 (3RS,4RS,5SR)-3-Hydroxy-5-hydroxymethyl-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum erhalten.

(g) In analoger Weise wie in Beispiel 44 (e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS,5SR)-3-Hydroxy-5-hydroxymethyl-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Benzyl 3-brompropyläther in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Butan-2-on der
25 (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-5-hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 472 (M+H)⁺.
30

(h) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (h) beschrieben, wurde durch Umsetzung des (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-5-hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit

Triphenylchlormethan in Pyridin der (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-5-trityloxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [MS : 731 (M+NH₄)⁺], als farbloser Schaum erhalten, dessen Alkylierung mit 2-Brommethyl-naphthalin, analog Beispiel 62
5 (h), den (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-trityloxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [MS : 871 (M+NH₄)⁺], als farblosen Schaum ergab. Die sich anschließende selektive Abspaltung der Trityl-Gruppe mittels eines Gemisches aus Trifluoressigsäure und Trifluoressig-
10 säureanhydrid in Methylenchlorid, analog Beispiel 86 (u), lieferte den (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS : 612 (M+H)⁺. Die darauffolgende Alkylierung mit Methyljodid, analog Beispiel 62 (h) ergab den (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-
15 Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper; MS : 626 (M+H)⁺.

Beispiel 149

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurden durch
20 Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus dem (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 148 (h)] das (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-yl]-methanol
25 Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 512 (M+H)⁺;
- 2) - aus dem (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-(pyridin-4-ylsulfanylmethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethylsulfanyl]-pyridin Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS :
30 605 (M+H)⁺;
- 3) - aus dem (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-phenylsulfanylmethyl-piperidin-1-

carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-phenylsulfanylmethyl-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 604 (M+H)⁺;

5 4) - aus dem (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-morpholin-4-yl-äthoxymethyl)-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3SR,4RS,5RS)-4-[2-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethoxy]-äthyl]-morpholin als farbloses Öl; MS : 625 (M+H)⁺;

10 5) - aus dem (3RS,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-diethylaminomethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3SR,4RS,5RS)-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethyl]-diethyl-amin als gelbliches Öl; MS : 567 (M+H)⁺;

15 6) - aus dem (3RS,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[[2-dimethylamino-äthyl)-methyl-amino]-methyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3SR,4RS,5RS)-N-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethyl]-N,N',N'-trimethyl-äthan-1,2-diamin als gelbliches Öl; MS : 596 (M+H)⁺;

20 7) - aus dem (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-piperidin Hydrochlorid als farbloser Festkörper; MS : 563 (M+H)⁺;

25 8) - aus dem (3RS,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-(2-oxo-imidazolidin-1-ylmethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3SR,4RS,5RS)-1-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethyl]-imidazolidin-2-on als farbloser Festkörper; MS : 580 (M+H)⁺;

30 9) aus dem (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-sulfooxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester Trimethylammonium-Salz der Schwefelsäure mono-(3SR,4RS,5RS)-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-

ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethyl] ester als farbloser Festkörper; MS : 590 (M-H)⁻.

Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

- 5 (a) In analoger Weise wie in Beispiel 33 (a) beschrieben, wurde durch Umsetzung des (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 148 (h)] mit 4,4'-Dithiopyridin in Gegenwart von Tributylphosphin der (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-(pyridin-4-ylsulfanylmethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbe, halb feste Substanz erhalten; MS : 705 (M+H)⁺.
- 10 (b) In analoger Weise wie in Beispiel 33 (a) beschrieben, wurde durch Umsetzung des (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 148 (h)] mit Diphenyldisulfid in Gegenwart von Tributylphosphin der (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-phenylsulfanylmethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 721 (M+NH₄)⁺.
- 15 (c) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester
- 20 rs [Beispiel 148 (h)] mit 4-(2-Chloräthyl)-morpholin der (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-morpholin-4-yl-äthoxymethyl)-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 725 (M+H)⁺.
- 25 (d) Nach literaturbekannter Methode wurde durch Umsetzung des (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 148 (h)] mit Mesylchlorid der (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-methanesulfonyloxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [MS : 707 (M+NH₄)⁺].
- 30

als farbloser Festkörper erhalten. Die weitere Umsetzung mit Diäthylamin in Acetonitril bei 50 °C, analog Beispiel 34, ergab den (3RS,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-diäthylamino-methyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als braunen Schaum; MS : 667 (M+H)⁺.

(e) Die Umsetzung des (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-methanesulfonyloxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit N,N,N'-Trimethyl-äthylendiamin in Dimethylformamid bei 100 °C, analog Beispiel 34, lieferte den (3RS,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[[2-dimethylamino-äthyl)-methyl-aminol-methyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 696 (M+H)⁺.

(f) Eine Lösung von 22 mg (0.32 mMol) 1,2,4-Triazol in 5 ml DMF wurde auf 0 °C abgekühlt und mit 15 mg (0.29 mMol) Natriumhydrid (50 %ige Dispersion in Weißöl) versetzt. Anschließend ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und rührte 1 Stunde lang weiter. Zu dieser Lösung wurden 70 mg (0.105 mMol) (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-methanesulfonyloxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 24 Stunden auf 100 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Zur Reinigung des Rohprodukts (70 mg) wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 98:2-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 52 mg (77 % d.Th.) (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Festkörper erhalten; MS : 663 (M+H)⁺.

(g) In analoger Weise wie in Beispiel 149 (f) beschrieben, wurde durch Umsetzung des (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-methanesulfonyloxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Imidazolidin-2-on der (3RS,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-(2-oxo-

imidazolidin-1-ylmethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als gelbliches Öl erhalten.

- 5 (h) Eine Lösung von 100 mg (0.136 mMol) (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzyl-
oxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naphthalin-2-
ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 148 (h)] in
10 ml trockenem Pyridin wurde mit 78 mg (0.43 mMol) Schwefeltrioxid-
Trimethylamin-Komplex versetzt und bei Raumtemperatur 36 Stunden
lang gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch unter
vermindertem Druck eingedampft und das Rohprodukt direkt mittels
10 Flash-Chromatographie unter Verwendung eines 9:1-Gemisches von
Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel gereinigt. es
wurden 102 mg (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzyl-
oxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-sulfooxymethyl-
piperidin-1-carbonsäure tert-butylester Trimethylammonium-Salz als farb-
15 loser Festkörper erhalten; MS : 690 (M-H)⁻.

Beispiel 150

In analoger Weise wie in Beispiel 10 (b) beschrieben, wurden durch
Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Zinkbromid in Methylenchlorid
die folgenden Verbindungen erhalten:

- 20 1) - Aus dem (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzyl-
oxy-propoxy)-phenyl]-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylcarbamoyloxymethyl]-5-(naphthalin-2-
ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester der [3-(4-Methyl-
piperazin-1-yl)-propyl]-carbaminsäure (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyl-
oxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethylester
25 als farbloser Festkörper; MS : 695 (M+H)⁺.
- 2) - Aus dem (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzyl-
oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-morpholin-4-yl-äthylcarbamoyloxymethyl)-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-
piperidin-1-carbonsäure tert-butylester der (2-Morpholin-4-yl-äthyl)-
carbaminsäure (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benzyl-
oxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethylester als farbloses Öl;
30 MS: 668 (M+H)⁺.
- 3) - Aus dem (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzyl-
oxy-propoxy)-phenyl]-3-carbamoyloxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-
carbonsäure tert-butylester der Carbaminsäure (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-

benzyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethylester als farbloser Festkörper; MS : 555 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

- 5 (a) Ein Gemisch von 90 mg (0.15 mMol) (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 148 (h)] und 60 mg (0.75 mMol) Lithiumcarbonat in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde auf 0 °C abgekühlt. Dazu wurde tropfenweise unter Eiskühlung eine
10 Lösung von 0.90 ml (1.6 mMol) Phosgen in Toluol (1.93 N) gegeben. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Entfernung des überschüssigen Phosgens wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft und der erhaltene rohe Chlorameisensäureester in 10 ml
15 Tetrahydrofuran aufgenommen. Dieses Gemisch wurde mit 58 mg (0.38 mMol) 1-(3-Aminopropyl)-4-methylpiperazin versetzt und 3 Stunden lang bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 40 ml Methylenchlorid verdünnt, dann mit 20 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde über
20 Natriumsulfat getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 95:5:0.1-Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 85 mg (73 % d.Th.) (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylcarbamoyloxymethyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als
25 farbloser Festkörper erhalten; MS : 795 (M+H)⁺.

- (b) In analoger Weise wie in Beispiel 150 (a) beschrieben wurde aus dem (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester
30 [Beispiel 148 (h)] der entsprechende Chlorameisensäureester synthetisiert, dessen Umsetzung mit 4-(2-Aminoäthyl)-morpholin den (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-morpholin-4-yl-äthylcarbamoyloxymethyl)-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper ergab; MS : 768
35 (M+H)⁺.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 150 (a) beschrieben wurde aus dem (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester [Beispiel 148 (h)] der entsprechende Chlorameisensäureester
5 synthetisiert, dessen Umsetzung mit einer Lösung von Ammoniak in Tetrahydrofuran den (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-carbamoyloxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Festkörper ergab; MS : 672 (M+NH₄)⁺.

10

Beispiel 151

In analoger Weise wie in Beispiel 22 (l) beschrieben, wurden durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das
15 (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Schaum; MS : 482 (M+H)⁺;
- 2) - aus dem (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure
20 tert-butylester das (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-yl]-methanol als farbloses Öl; MS : 512 (M+H)⁺;
- 3) - aus dem (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure
25 tert-butylester das (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 526 (M+H)⁺;
- 4) - aus dem (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-(pyridin-3-ylmethoxymethyl)-piperidin-1-
30 carbonsäure tert-butylester das (3SR,4RS,5RS)-3-[4-[4-(2-Benzoyloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethoxymethyl]-pyridin als farbloses Öl; MS : 603 (M+H)⁺;

- 5) - aus dem (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-Benzylloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-3-(2-methoxy-äthoxymethyl)-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-Benzylloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-3-(2-methoxy-äthoxymethyl)-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloses Öl; MS : 570 (M+H)⁺;
- 6) - aus dem Gemisch des (3RS,4RS,5SR)- und (3SR,4SR,5RS)-4-[4-(2-Benzylloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-[3-[(RS)-tetrahydro-pyran-2-yloxy]-propoxymethyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters unter gleichzeitiger Abspaltung der THP-Gruppe das (3SR,4RS,5RS)-3-[4-[4-(2-Benzylloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethoxy]-propan-1-ol als farbloses Öl; MS : 570 (M+H)⁺;
- 7) - aus dem (3SR,4RS,5RS)-3-Methoxymethyl-4-[4-[(methyl-phenyl-carbamoyloxy)-methyl]-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester der Methyl-phenyl-carbaminsäure (3SR,4RS,5RS)-4-[3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-benzylester als farbloses Öl; MS : 525 (M+H)⁺;
- 8) - aus dem (3SR,4RS,5RS)-4-[4-[(Benzyl-methyl-carbamoyloxy)-methyl]-phenyl]-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester den Benzyl-methyl-carbaminsäure (3SR,4RS,5RS)-4-[3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-benzylester als farbloses Öl; MS : 539 (M+H)⁺.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt erhalten:

- (a) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 22 (j)] mit 2-(Benzylloxy)-äthyljodid [Helv.Chim.Acta Vol.71, (1988), 2039] der (3RS,4RS)-4-[4-(2-Benzylloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloser Schaum erhalten; MS : 599 (M+NH₄)⁺.
- (b) In analoger Weise wie in Beispiel 22 (d) beschrieben, wurde aus dem (3RS,4RS,5SR)-1-Benzyl-4-(4-brom-phenyl)-5-hydroxymethyl-piperidin-3-ol [Beispiel 68 (e)] durch eine Palladium-katalysierte Carbonylierung

mit Kohlenmonoxid in Methanol der (3RS,4RS,5SR)-4-(1-Benzyl-3-hydroxy-5-hydroxymethyl-piperidin-4-yl)-benzoesäure methylester erhalten, dessen Hydrogenolyse in Gegenwart von Palladium(5 %ig)-Kohle bei Atmosphärendruck in Methanol, analog Beispiel 2 (e), den 4-
5 (3-Hydroxy-5-hydroxymethyl-piperidin-4-yl)-benzoesäure methylester ergab. Die darauffolgende Einführung der BOC-Gruppe, analog Beispiel 1 (f), lieferte den (3RS,4RS,5SR)-3-Hydroxy-5-hydroxymethyl-4-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, aus dem durch Umsetzung mit Triphenylchlormethan, analog Beispiel
10 68 (i), der (3RS,4RS,5SR)-3-Hydroxy-4-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-5-trityloxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten wurde. Die sich anschließende Alkylierung mittels 2-Brommethyl-naphthalin, analog Beispiel 1 (g), lieferte den (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-trityloxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, dessen Reduktion mit Lithiumborhydrid,
15 analog zu Beispiel 22 (e), den (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-trityloxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblosen Schaum lieferte; MS : 737 (M+NH₄)⁺. Die weitere Alkylierung mit 2-(Benzyloxy)-äthyljodid
20 [Helv.Chim.Acta Vol.71, (1988), 2039], analog Beispiel 1 (g), ergab den (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(2-Benzyloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-trityloxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, aus dem nach Abspaltung der Trityl-Gruppe mittels eines Gemisches aus Trifluoressigsäure und Trifluoressigsäureanhydrid in
25 Methylenchlorid, analog Beispiel 86 (u), der (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-Benzyloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten wurde; MS : 629 (M+NH₄)⁺.

(c) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch
30 Alkylierung des (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-Benzyloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Methyljodid der (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-Benzyloxy-äthoxymethyl)-phenyl]-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl
35 erhalten; MS : 643 (M+NH₄)⁺.

(d) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-Benzyl-oxymethyl)-phenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 3-(Chlormethyl)-pyridin der

5 (3RS,4RS,5SR)-4-[4-(2-Benzyl-oxymethyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-(pyridin-3-ylmethoxymethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 703 (M+H)⁺.

(e) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-Benzyl-oxymethyl)-phenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-

10 carbonsäure tert-butylesters mit 2-Methoxy-äthylbromid der (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-Benzyl-oxymethyl)-phenyl]-3-(2-methoxy-äthoxymethyl)-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 687 (M+NH₄)⁺.

(f) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(2-Benzyl-oxymethyl)-phenyl]-3-hydroxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-

15 carbonsäure tert-butylesters mit rac-2-(3-Brompropoxy)-tetrahydro-2H-pyran [J.Org.Chem. 53, (1988), 25, 5903-5908] das Gemisch des (3RS,4RS,5SR)- und (3SR,4SR,5RS)-4-[4-(2-Benzyl-oxymethyl)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-[3-[(RS)-tetrahydro-pyran-2-

20 yloxy]-propoxymethyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als farbloses Öl erhalten; MS : 771 (M+NH₄)⁺.

(g) In analoger Weise wie in Beispiel 24 (m) beschrieben, ergab die Umsetzung des (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-

25 (naphthalin-2-ylmethoxy)-5-trityloxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Phenylisocyanat den (3RS,4RS,5SR)-3-(Naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-phenylcarbamoyloxymethyl-phenyl)-5-trityloxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, aus dem durch Abspaltung der

30 Tritylgruppe mittels eines Gemisches aus Trifluoressigsäure und Trifluoressigsäureanhydrid in Methylenchlorid, analog Beispiel 86 (u), der (3SR,4RS,5RS)-3-Hydroxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-phenylcarbamoyloxymethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten wurde. Die sich anschließende Alkylierung mit

35 Methyljodid, analog Beispiel 1 (g), lieferte den (3SR,4RS,5RS)-3-Methoxymethyl-4-[4-[(methyl-phenyl-carbamoyloxy)-methyl]-phenyl]-5-

(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 642 (M+NH₄)⁺.

- (h) In analoger Weise wie in Beispiel 24 (m) beschrieben, ergab die Umsetzung des (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-3-
- 5 (naphthalin-2-ylmethoxy)-5-trityloxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit Benzylisocyanat den (3RS,4RS,5SR)-4-(4-Benzylcarbamoyloxymethyl-phenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-trityloxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, aus dem durch Abspaltung der Tritylgruppe mittels eines Gemisches aus
- 10 Trifluoressigsäure und Trifluoressigsäureanhydrid in Methylenchlorid, analog Beispiel 86 (u), der (3SR,4RS,5RS)-4-(4-Benzylcarbamoyloxymethyl-phenyl)-3-hydroxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester erhalten wurde. Die sich anschließende Alkylierung mit Methyljodid, analog Beispiel 1 (g),
- 15 lieferte den (3SR,4RS,5RS)-4-[4-[(Benzyl-methyl-carbamoyloxy)-methyl]-phenyl]-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl; MS : 656 (M+NH₄)⁺.

Beispiel 152

- Durch Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Zinkbromid in
- 20 Methylenchlorid wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1) - Aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(4-methylsulfanyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(4-methylsulfanyl-benzyloxy)-piperidin als gelbliches Öl; MS : 332 (M+H)⁺;
- 25 2) - aus dem Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(RS)-4-methansulfinyl-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(RS)-4-methylsulfinyl-benzyloxy]-piperidins als gelbliches Öl; MS : 348 (M+H)⁺;
- 30 3) - aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(4-methylsulfonyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(4-methylsulfonyl-benzyloxy)-piperidin Hydrobromid als gelblicher Festkörper; MS : 364 (M+H)⁺;

- 4) - aus dem (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester das (3RS,4RS)-4-[3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenol als farbloser Festkörper; MS : 394 (M+H)⁺;
- 5) - aus dem (3RS,4RS)-4-[4-(3-Cyano-benzyloxy)-phenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester mittels Zinkbromid das (3RS,4RS)-3-[4-[3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-phenoxy-methyl]-benzonitril als farbloser Festkörper; MS : 509 (M+H)⁺.
- Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten BOC-Derivate wurden wie folgt hergestellt:
- (a) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 3 (b)] mit 4-Methylthio-benzylchlorid [J.Org.Chem. (1988), 53(3), 561-569] der (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(4-methylsulfanyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farbloses Öl erhalten; MS : 432 (M+H)⁺.
- (b) In analoger Weise wie in Beispiel 58 (i) beschrieben, wurde durch Oxidation des (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(4-methylsulfanyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mittels Natriummetaperjodat das Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-[(RS)-4-methansulfinyl-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters als gelbliches Öl erhalten; MS : 448 (M+H)⁺.
- (c) Zu einer Lösung von 115 mg (0.27 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(4-methylsulfanyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 2 ml Methylenchlorid wurden 126 mg 0.586 mMol) m-Chlorperbenzoesäure (80 %ig) gegeben. Die Reaktionslösung wurde während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach mit Kaliumcarbonat in Methanol neutralisiert. Anschließend wurde die Lösung mit Methylenchlorid verdünnt. Danach wurde in üblicher Weise aufgearbeitet und das erhaltene Rohprodukt zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 4:1-Gemisches von Methylenchlorid und Äther als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden 105

mg (85 % d.Th.) (3RS,4RS)-4-(4-Fluor-phenyl)-3-(4-methylsulfonyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als farblores, viskoses Öl erhalten; MS : 464 (M+H)⁺.

5 (d) (α) In analoger Weise wie in Beispiel 1 (g) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters [Beispiel 86 (b)] mit 2-Chlormethyl-1,4-dimethoxy-naphthalin [J.Org.Chem. (1983), 48(19),3265-3268] der (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als hellgelber
10 Festkörper erhalten; MS : 534 (M+H)⁺.

(β) Eine Lösung von 315 mg (0.59 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, 44 mg (0.059 mMol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-diacetat und 132 mg (1.18 mMol) 1,4-Diaza-bicyclo[2.2.2]octan in 10 ml 95
15 %igem Äthanol wurde während 2 Stunden unter Argon zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 0-5 °C abgekühlt und mit 0.6 ml 1 N Salzsäure versetzt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Nach der
20 Extraktion und dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung eines 9:1-Gemisches von Methylenchlorid und Äther als Eluierungsmittel gereinigt. Man erhielt 265 mg (91 % d.Th.) (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester
25 als gelblichen Schaum; MS : 494 (M+H)⁺.

(e) In analoger Weise wie in Beispiel 44 e) beschrieben, wurde durch Alkylierung des (3RS,4RS)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylesters mit 3-
30 Brommethyl-benzonitril der (3RS,4RS)-4-[4-(3-Cyano-benzyloxy)-phenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester als beiger Festkörper erhalten; MS : 609 (M+H)⁺.

Beispiel 153

Eine Lösung von 736 mg (1.28 mMol) (3R,4R)-4-(4-Bromphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonyl]-piperidin in 32 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde auf -70 °C abgekühlt. Dazu wurde eine Lösung von 1.86 ml (6.5 mMol) Natrium dihydrido-bis-(2-methoxyäthoxy)-aluminat (70%ig in Toluol, ca. 3.5 M) in 32 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Gemisch wurde auf -40 °C erwärmt, 8 Stunden lang bei -40 °C nachgerührt, danach auf -78 °C abgekühlt und mit einer Lösung von 0.5 ml Eisessig in 10 ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch zwischen 200 ml Essigester und 200 ml wäßriger 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 50 ml Essigester nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Das Rohprodukt (800 mg) wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem 9:1-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurden 344 mg (68% d.Th.) (3R,4R)-4-(4-Bromphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper erhalten; MS: 396, 398 (M+H)⁺.

Das als Ausgangssubstanz eingesetzte Camphansäure-Derivate wurde wie folgt hergestellt:

Eine Lösung von 1.98 g (5.00 mMol) (3RS,4RS)-4-(4-Bromphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin (Beispiel 2.6) in 20 ml Methylenchlorid wurde auf 0 °C abgekühlt und mit 0.84 ml (0.61 g, 6.0 mMol) Triäthylamin versetzt. Dazu wurde unter Argon bei 0 °C eine Lösung von 1.19 g (5.5 mMol) (-)-(1S,4R)-Camphansäurechlorid in 20 ml Methylenchlorid getropft, anschließend 30 Minuten lang bei 0 °C und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch zwischen 200 ml Methylenchlorid und 200 ml Eiswasser verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 50 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Das rohe Isomerengemisch (2.89 g) wurde durch

Chromatographie an Kieselgel mit einem 2:3-Gemisch von Essigester und Hexan als Eluierungsmittel aufgetrennt. Es wurden 1.14 g (40% d.Th.) (3R,4R)-4-(4-Bromphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonyl]-piperidin, MS: 575, 577 (M)⁺, und 1.01 g (35% d.Th.) (3S,4S)-4-(4-Bromphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonyl]-piperidin, MS: 575, 577 (M)⁺, jeweils als farbloser Festkörper erhalten.

Beispiel 154

10 In analoger Weise wie im vorangehenden Beispiel beschrieben, wurden durch reduktive Abspaltung des Camphanyl-Restes die folgenden Verbindungen erhalten:

- 15 1) - Aus dem (3S,4S)-4-(4-Bromphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonyl]-piperidin das (3S,4S)-4-(4-Bromphenyl)-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS: 396, 398 (M+H)⁺;
- 20 2) - aus dem (3R,4R)-4-(4-Chlorphenyl)-3-(4-methoxy-benzyloxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonyl]-piperidin das (3R,4R)-4-(4-Chlorphenyl)-3-(4-methoxy-benzyloxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS: 332, 334 (M+H)⁺;
- 25 3) - aus dem (3S,4S)-4-(4-Chlorphenyl)-3-(4-methoxy-benzyloxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonyl]-piperidin das (3S,4S)-4-(4-Chlorphenyl)-3-(4-methoxy-benzyloxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS: 332, 334 (M+H)⁺;
- 30 4) - aus dem (3R,4R)-4-Naphthalin-1-yl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonyl]-piperidin das (3R,4R)-4-Naphthalin-1-yl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS: 368 (M+H)⁺;
- 5) - aus dem (3S,4S)-4-Naphthalin-1-yl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonyl]-piperidin wurde das (3S,4S)-4-Naphthalin-1-yl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin als farbloser Festkörper; MS: 368 (M+H)⁺;

6) - aus dem (3R,4R)-3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonyl]-piperidin das (3R,4R)-3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin als farbloser Festkörper; MS: 441 (M)⁺;

7) - aus dem (3S,4S)-3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonyl]-piperidin das (3S,4S)-3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl) piperidin als farbloser Festkörper; MS: 441 (M)⁺.

In analoger Weise wie in dem vorangehenden Beispiel beschrieben, wurden durch Acylierung mit (-)-Camphansäurechlorid die folgenden Derivate hergestellt:

(a) - Aus dem (3RS,4RS)-4-(4-Chlorphenyl)-3-(4-methoxy-benzyloxy)-piperidin [hergestellt wie in den Beispielen 1 und 2 für (3RS,4RS)-3-(4-Methoxy-benzyloxy)-4-p-tolyl-piperidin (Beispiel 2.4) beschrieben] das (3R,4R)-4-(4-Chlorphenyl)-3-(4-methoxy-benzyloxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonyl]-piperidin, MS: 511, 513 (M)⁺, und das (3S,4S)-4-(4-Chlorphenyl)-3-(4-methoxy-benzyloxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonyl]-piperidin, MS: 511, 513 (M)⁺, jeweils als farbloser Festkörper;

(b) - aus dem (3RS,4RS)-4-Naphthalin-1-yl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin (Beispiel 2.12) das (3R,4R)-4-Naphthalin-1-yl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonyl]-piperidin, MS: 547 (M)⁺, und das (3S,4S)-4-Naphthalin-1-yl-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonyl]-piperidin, MS: 547 (M)⁺, jeweils als farbloser Schaum;

(c) - aus dem (3RS,4RS)-3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin (Beispiel 14.13) das (3R,4R)-3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-1-[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonyl]-piperidin, MS: 621 (M)⁺, und das (3S,4S)-3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-1-

[(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonyl]-piperidin, MS: 621 (M)⁺, jeweils als farbloser Schaum.

Beispiel A

Orale, wässrige Suspension

5 Zusammensetzung:

	Verbindung der Formel I, z.B. (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin, mikronisiert	5.0 g
	Polysorbat 80	0.3 g
	Hydroxypropylmethylcellulose	1.0 g
10	Geschmackstoff	q.s.
	Methylparaben	0.2 g
	Propylenparaben	0.04 g
	Wasser	ad 100.0 ml

Beispiel B

15 Tabletten

Zusammensetzung:

	1) Verbindung der Formel I, z.B. (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin	200 mg
	2) Milchzucker wasserfrei	160 mg
20	3) Hydroxypropylmethylcellulose	18 mg
	4) Natrium-carboxymethylcellulose	20 mg
	5) Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>

Tablettengewicht 400 mg

25 Herstellung: 1) und 2) werden intensiv gemischt. Die Mischung wird danach mit einer wässrigen Lösung von 3) befeuchtet und geknetet, und die resultierende Masse granuliert, getrocknet und gesiebt. Das Granulat wird mit 4) und 5) gemischt und zu Tabletten geeigneter Größe verpreßt.

Beispiel CKapselnZusammensetzung:

5	1) Verbindung der Formel I, z.B. (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin	200 mg
	2) Milchezucker wasserfrei	160 mg
	3) Hydroxypropylmethylcellulose	18 mg
	4) Natrium-carboxymethylcellulose	20 mg
	5) Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
10		Kapselfüllgewicht 400 mg

Herstellung: 1) und 2) werden intensiv gemischt. Die Mischung wird danach mit einer wäßrigen Lösung von 3) befeuchtet und geknetet, und die resultierende Masse granuliert, getrocknet und gesiebt. Das Granulat wird mit 4) und 5) gemischt, das Gemisch in Kapseln
15 geeigneter Größe abgefüllt.

Beispiel DInjektionslösungZusammensetzung:

20	Verbindung der Formel I, z.B. 4-[2-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthyl]-morpholin Hydrochlorid (1:2)	3 mg
	D-Mannit pyrogenfrei	10 mg
	Wasser zu Injektionszwecken	ad 1.0 ml

Herstellung: Der Wirkstoff und das Mannit werden in Stickstoff-
25 begastem Wasser gelöst und anschließend nach einem üblichen Verfahren sterilisiert.

Beispiel EInjektionslösung in Form einer Mischmizell-LösungZusammensetzung:

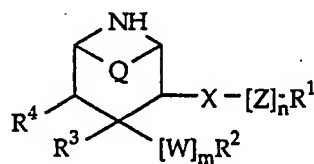
5	Verbindung der Formel I, z.B. (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)- piperidin	2.0 mg
	Natrium-Glycocholat	98.5 mg
	Soya-Lecithin	158.2 mg
	Na-dihydrogenphosphat	1.8 mg
	Di-Na-hydrogenphosphat	9.5 mg
10	Wasser zu Injektionszwecken	ad 1.0 ml

Herstellung: Verbindung der Formel I, Na-Glycocholat sowie Soya-Lecithin werden in der erforderlichen Menge Äthanol (oder einem adäquaten flüchtigen Lösungsmittel) gelöst. Unter vermindertem Druck und leichter Erwärmung wird das Lösungsmittel evaporiert.

15 Der verbleibende Rückstand wird mit der gepufferten wäßrigen Phase in Lösung gebracht. Die Lösung wird nach üblichen Verfahren weiterbehandelt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

5 R¹ Aryl oder Heterocyclyl;

R² Phenyl, Naphthyl, Acenaphthyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Oxo-pyridinyl, Diazinyl, Triazolyl, Thienyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl, Pyrrolyl oder Furyl, welche Reste durch 1-3 Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, Halo-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Cyano-nieder-alkyl, Carboxy-nieder-alkyl, nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-carbonyloxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-carbonyl, oder nieder-Alkoxygruppen, oder eine nieder-Alkylendioxygruppe, und/oder durch einen Rest L¹-T¹-L²-T²-L³-T³-L⁴-T⁴-L⁵-U substituiert sein können, darstellen;

L¹, L², L³, L⁴ und L⁵ unabhängig voneinander eine Bindung, C1-8-Alkylen, C2-8-Alkenylen oder C2-8-Alkinylen darstellen, oder abwesend sind;

T¹, T², T³ und T⁴ unabhängig voneinander

20 (a) eine Bindung darstellen, oder abwesend sind, oder eine der Gruppen

(b) -CH(OH)-

(c) -CH(OR⁶)-

(d) -CH(NR⁵R⁶)-

25 (e) -CO-

(f) -CR⁷R⁸.

(g) -O- oder -NR⁶-,

(h) -S(O)₀₋₂ -

(i) -SO₂NR⁶ -

- (j) $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$
(k) $-\text{CONR}^6-$
(l) $-\text{NR}^6\text{CO}-$
(m) $-\text{O}-\text{CO}-$
5 (n) $-\text{CO}-\text{O}-$
(o) $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$
(p) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^6-$
(q) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$
(r) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{O}-$
10 darstellen,
wobei die von (b), (d), (e) und (g)-(r) ausgehenden Bindungen zu einem C-Atom der benachbarten Gruppe führen und dieses C-Atom gesättigt ist, falls die Bindung von einem Heteroatom ausgeht, und wobei nicht mehr als zwei Gruppen (b)-(f), drei Gruppen (g)-(h) und eine Gruppe
15 (i)-(r) anwesend sind;

R^3 Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy oder nieder-Alkenyloxy;

R^4 Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkenyl, nieder-Alkoxy, Hydroxy-nieder-alkyl; nieder-Alkoxy-niederalkyl, Benzyl, Oxo, oder eine Gruppe

$\text{R}^{4a} - \text{Z}^1 - \text{X}^1$ - darstellen, wobei R^{4a}

- 20 (a) H-
(b) nieder-Alkyl -
(c) nieder-Alkenyl -
(d) Hydroxy-nieder-Alkyl -
(e) Polyhydroxy-nieder-alkyl -
25 (f) nieder-Alkyl - O - nieder-alkyl -
(g) Aryl -
(h) Heterocyclyl -
(i) Arylalkyl -

(j) Heterocyclylalkyl -

(k) Aryloxyalkyl -

(l) Heterocyclyloxyalkyl -

(m) (R^5 , R^6) - N - (CH₂)₁₋₃ -

5 (n) (R^5 , R^6) - N -

(o) nieder-Alkyl - S(O)₀₋₂ -

(p) Aryl - S(O)₀₋₂ -

(q) Heterocyclyl - S(O)₀₋₂ -

(r) HO-SO₃ - bzw. deren Salze

10 (s) H₂N-C(NH)-NH -

(t) NC -

darstellt und die von (n) - (t) ausgehenden Bindungen zu einem C-Atom der benachbarten Gruppe führen und dieses C-Atom gesättigt ist, falls die Bindung von einem Heteroatom ausgeht;

15 Z^1

(a) eine Bindung darstellt, abwesend ist, oder eine der Gruppen

(b) nieder-Alkylen -

(c) nieder-Alkenylen -

(d) - O -, - N(R¹¹) -, - S(O)₀₋₂ -

20 (e) - CO -

(f) - O-CO -

(g) - O-CO-O -

(h) - O-CO-N(R¹¹) -,

(i) - N(R¹¹)-CO-O -

(j) - CO-N(R¹¹) -

(k) - N(R¹¹)-CO -

(l) - N(R¹¹)-CO-N(R¹¹) -

5 (m) -CH(OR⁹)-

darstellt und die von (d) und (f) - (m) ausgehenden Bindungen zu einem C-Atom der benachbarten Gruppe führen und dieses C-Atom gesättigt ist, falls die Bindung von einem Heteroatom ausgeht;

X¹

10 (a) eine Bindung darstellt, abwesend ist, oder eine der Gruppen

(b) - O-

(c) - N(R¹¹) -,

(d) - S(O)₀₋₂ -

(e) - (CH₂)₁₋₃

15 darstellt;

oder R³ und R⁴ zusammen eine Bindung darstellen;

R⁵ und R⁶ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkenyl, Aryl-nieder-alkyl oder Acyl bedeuten, oder gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring
20 bedeuten, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, darstellen, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch nieder-Alkyl-Reste substituiert sein kann;

R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen 3-7 - gliedrigen Ring darstellen, der ein oder zwei -O- oder -S-
25 Atome oder -SO- oder -SO₂- Gruppen enthalten kann;

R⁹ Wasserstoff, nieder-Alkyl, Acyl oder Arylalkyl;

R¹⁰ Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkyl oder Wasserstoff;

R¹¹ Wasserstoff oder nieder-Alkyl ist

U Wasserstoff, nieder-Alkyl, Cycloalkyl, Cyano, gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, Aryl, oder Heterocyclyl darstellt:

5 Q Aethylen darstellt oder abwesend ist;

X eine Bindung, Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe -CH-R¹¹-, -CHOR⁹-,

10 -O-CO-, -CO- oder C=NOR¹⁰ - darstellt, wobei die von einem Sauerstoff- oder Schwefelatom ausgehende Bindung zu einem gesättigten C-Atom der Gruppe Z oder zu R¹ führt;

W Sauerstoff oder Schwefel darstellt;

Z nieder-Alkylen, nieder-Alkenylen, Hydroxy-nieder-alkyliden, -O-, -S-

15 -O-Alk-, -S-Alk-, -Alk-O- oder -Alk-S- ist, wobei Alk nieder-Alkylen bezeichnet; und wobei

a) falls Z -O- oder -S- darstellt, X -CH-R¹¹- ist und entweder R² einen Substituenten L¹-T¹-L²-T²-L³-T³-L⁴-T⁴-L⁵-U enthält oder R⁴ ein wie oben definierter, von Wasserstoff verschiedener Substituent ist;

b) falls Z -O-Alk- oder -S-Alk- darstellt, X -CH-R¹¹- ist; und

20 c) falls X eine Bindung darstellt, Z nieder-Alkenylen, -Alk-O- oder -Alk-S- darstellt,

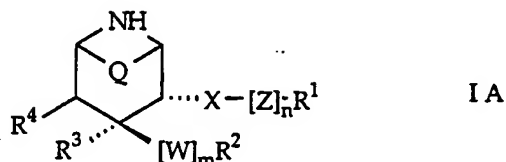
n 1 ist oder, wenn X -O-CO- ist, 0 oder 1 ist;

m 0 oder 1 ist

und pharmazeutisch anwendbare Salze davon

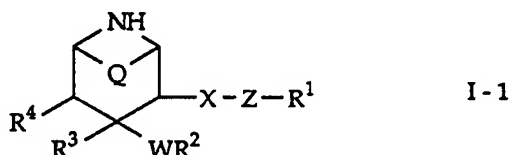
25 mit Ausnahme der Verbindung 4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylenedioxybenzyloxy)piperidin und dessen Hydrochlorid.

2. Verbindung gemäss Anspruch 1 der allgemeinen Formel



5 worin $R^1 - R^4$, Q, W, X und Z, n und m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit Ausnahme der Verbindung 4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylenedioxy-benzyloxy)piperidin und dessen Hydrochlorid.

3. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der allgemeinen Formel I



worin

10 R^1 Aryl oder Heterocyclyl;

R^2 Phenyl, Cyclohexyl, durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, Halo-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Cyano-nieder-alkyl, Carboxy-nieder-alkyl, nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-carbonyloxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-carbonyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylendioxy, oder durch einen Rest $L^1-T^1-L^2-T^2-L^3-T^3-L^4-T^4-L^5-U$ substituiertes Phenyl oder Cyclohexyl; oder Naphthyl oder Acenaphthyl;

15 L^1, L^2, L^3, L^4 und L^5 unabhängig voneinander eine Bindung, C_{1-8} -Alkylen, C_{2-8} -Alkenylen oder C_{2-8} -Alkinylen, oder abwesend sind;

T^1, T^2, T^3 und T^4 unabhängig voneinander

(a) eine Bindung darstellen oder abwesend sind, oder eine der Gruppen

(b) $-\text{CH}(\text{OH})-$

(c) $-\text{CH}(\text{OR}^6)-$

20 (d) $-\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^6)-$

(e) $-\text{CO}-$

- (f) $-CR^7R^8-$
(g) $-O-$ oder $-NR^6-$,
(h) $-S(O)_{0-2}-$
(i) $-SO_2NR^6-$
5 (j) $-NR^6SO_2-$
(k) $-CONR^6-$
(l) $-NR^6CO-$
(m) $-O-CO-$
(n) $-CO-O-$
10 (o) $-O-CO-O-$
(p) $-O-CO-NR^6-$

darstellen,

- wobei die von (b), (d), (e) und (g)-(p) ausgehenden Bindungen zu einem C-Atom der benachbarten Gruppe führen und dieses C-Atom gesättigt
15 ist, falls die Bindung von einem Heteroatom ausgeht, und wobei nicht mehr als zwei Gruppen (b)-(f), drei Gruppen (g)-(h) und eine Gruppe (i)-(p) anwesend sind;

R^3 Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkoxy oder nieder-Alkenyloxy;

- R^4 Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkenyl, nieder-Alkoxy, Hydroxy-
20 nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-niederalkyl oder Benzyl ist;

R^5 und R^6 Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Acyl, oder gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom enthalten kann;

- 25 R^7 und R^8 gemeinsam mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen 3-7 -gliedrigen Ring bedeuten, der ein oder zwei Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten kann;

U Wasserstoff, nieder-Alkyl, Cycloalkyl, Cyano, Aryl oder Heterocyclyl;

Q Äthylen oder abwesend ist;

- 30 X Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe $-CH_2-$, $-CHOR^9-$, oder $-OCO-$ und R^9 Wasserstoff, nieder-Alkyl, Acyl oder Arylalkyl ist;

W abwesend ist; oder Sauerstoff oder Schwefel darstellen kann, wenn R³ Wasserstoff ist;

Z nieder-Alkylen oder abwesend ist;

und pharmazeutisch anwendbare Salze davon;

5 mit Ausnahme der Verbindung 4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylenedioxybenzyloxy)piperidin und dessen Hydrochlorid.

4. Verbindungen gemäss Anspruch 1 -3, in denen W abwesend ist.

5. Verbindungen gemäss Anspruch 1-4, in denen Q abwesend ist.

10 6. Verbindungen gemäss Anspruch 1-5, in denen X Sauerstoff, Schwefel oder -CO- ist.

7. Verbindungen gemäss Anspruch 1-6, in denen Z Methylen ist.

15 8. Verbindungen gemäss Anspruch 1-7, in denen R¹ Phenyl, durch nieder-Alkyl, nieder-Alkenyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Halogen, Hydroxy, Hydroxy-nieder-alkoxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy, nieder-Alkylsulfinyl, nieder-Alkylsulfonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxy, Cyclobutylmethoxy-nieder-alkyl, nieder-Alkylendioxy, Phenyl, Phenoxy, nieder-Alkoxycarbonyl-phenyl, Hydroxy-nieder-alkylphenyl, 2,3-Dihydroxypropylamino-carbonylphenyl, Benzyloxy, Benzoyl, Pyridyl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl
20 oder Nicotinoylamino-nieder-alkyl substituiertes Phenyl ist.

25 9. Verbindungen gemäss Anspruch 1-7, in denen R¹ sind Naphthyl, durch Hydroxy, Oxo, nieder-Alkoxy, nieder-Alkenyloxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy, Di-nieder-Alkylamino, 2,3-Dihydroxypropoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy-nieder-alkoxy, 2,3-Dimethoxypropoxy, nieder-Alkoxycarbonyl-nieder-alkoxy, Carbamoyl-nieder-alkoxy, Methoxybenzyloxy, Hydroxybenzyloxy, Phenäthyloxy, Methylenedioxybenzyloxy, Dioxolanyl-nieder-alkoxy, Cyclopropyl-nieder-alkoxy, Hydroxy-nieder-alkoxy, Carbamoyloxy-nieder-alkoxy, Pyridyl-carbamoyloxy-nieder-alkoxy, Morpholino-nieder-alkoxy, 3-Morpholino-
30 2-hydroxypropoxy, N-Methylpiperazino-N-nieder-alkoxy, Benzoyloxy-nieder-alkoxy oder Picolyloxy substituiertes Naphthyl; Tetrahydronaphthyl oder durch Methyl substituiertes Tetrahydronaphthyl, oder Indanyl ist.

10. Verbindungen gemäss Anspruch 1-7, in denen R¹ Pyridyl, Benzimidazolyl, Di-nieder-alkoxy-pyrimidinyl oder 2- und 5-Benzo[b]-thienyl, 6- und 7-Chinolyl, 6- und 7-Isochinolyl, 6- und 7-Tetrahydrochinolyl, 6- und 7-Tetrahydroisochinolyl, 6-Chinoxalyl, 6- und 7-Chinazolyl, sowie durch Hydroxy, Oxo, nieder-Alkoxy, nieder-Alkenyloxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy, Di-nieder-Alkylamino, 2,3-Dihydroxypropoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy-nieder-alkoxy, 2,3-Dimethoxypropoxy, nieder-Alkoxy-carbonyl-nieder-alkoxy, Carbamoyl-nieder-alkoxy, Methoxybenzyloxy, Hydroxybenzyloxy, Phenäthyloxy, 10 Methylenedioxybenzyloxy, Dioxolanyl-nieder-alkoxy, Cyclopropyl-nieder-alkoxy, Hydroxy-nieder-alkoxy, Carbamoyloxy-nieder-alkoxy, Pyridyl-carbamoyloxy-nieder-alkoxy, Morpholino-nieder-alkoxy, 3-Morpholino-2-hydroxypropoxy, N-Methylpiperazino-N-nieder-alkoxy, Benzoyloxy-nieder-alkoxy oder Picolyloxy substituiertes 6- und 7-Chinolyl, 6- und 7-Isochinolyl, 6- und 7-Tetrahydrochinolyl, 6- und 7-Tetrahydroisochinolyl, 6-Chinoxalyl oder 6- und 7-Chinazolyl ist.

11. Verbindungen gemäss Anspruch 1-10, in denen R² Phenyl, durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, Halonieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Cyano- 20 nieder-alkyl, Carboxy-nieder-alkyl, nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-carbonyloxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-carbonyl, nieder-Alkoxy oder nieder-Alkylendioxy substituiertes Phenyl ist.

12. Verbindungen gemäss Anspruch 1-10, in denen R² durch einen Rest

25 L¹-T¹-L²-T²-L³-T³-L⁴-T⁴-L⁵-U substituiertes Phenyl, wobei L¹ und L² vorzugsweise abwesend oder C₁₋₈-Alkylen sind und L³ abwesend ist und U Wasserstoff, nieder-Alkyl, Cyclo-niederalkyl, Phenyl, durch nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, nieder-Alkylsulfinyl, nieder-Alkylendioxy, Halogen, Benzoyl-nieder-alkyl, Halogen- 30 niederalkyl, nieder-Alkanoyloxy oder Hydroxy substituiertes Phenyl; oder Naphthyl; oder Pyridyl, Thienyl, Pyrazinyl, Triazolyl, Imidazolyl, Phenyl-oxadiazolyl, Thienyl-oxadiazolyl, Furyl-oxadiazolyl, Phenyl-oxazolyl, Benzthiazolyl, Furyl, Pyrimidinyl, Nitrobenzthiazolyl Phenyltetrazolyl oder Morpholyl darstellt.

13. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-10, in denen R²
Phenyl oder durch

- 2-Benzothiazolyl-thio-nieder-alkyl,
- 2-Benzoyloxy-3-methoxypropoxy,
- 5 2-Benzoyloxy-3-methoxypropoxy,
- 2,3-Dihydroxypropoxy,
- 2-Hydroxy-3-benzylamino-propoxy,
- 2-Hydroxy-3-phenoxypropoxy,
- 2-Hydroxy-3-phenylthiopropoxy,
- 10 2-Methoxy-3-phenoxypropoxy,
- 2-Methoxy-3-benzoyloxypropoxy,
- 2-Methyl-3-fluor-phenylbutyryloxy-nieder-alkoxy,
- 2-nieder-Alkenyloxy-4-phenylbutyl,
- 3,4,5-Trimethoxyphenyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
- 15 6-Nitro-2-benzothiazolyl-thio-nieder-alkyl,
- Benzamido-nieder-alkoxy,
- Benzamido-nieder-alkyl,
- Benzoyl-nieder-alkoxy und Ketale davon,
- Benzoyl-nieder-alkyl und Ketale davon,
- 20 Benzoyl-nieder-alkyl-aminocarbonyl-nieder-alkyl,
- Benzoylniederalkoxycarbonyl-nieder-alkyl,
- Benzoyl-nieder-alkylaminocarbonyl,
- Benzoyloxy,
- Benzoyloxy-nieder-alkyl-benzoyloxy-nieder-alkoxy,
- 25 Benzoyloxy-nieder-alkoxy,
- Benzoyloxy-nieder-alkyl,
- Benzthiazolylthio-nieder-alkoxy,
- Benzthiazolylthio-nieder-alkyl,
- Benzylcarbamoyle-nieder-alkoxy,
- 30 Benzoyloxy-nieder alkylcarbonyloxy-nieder-alkyl,
- Benzoyloxy-nieder-alkoxy,
- Benzylthio-nieder-alkoxy,
- Carbamoyloxy-nieder-alkoxy,
- Carbamoyloxy-nieder-alkyl,
- 35 Carboxy-nieder-alkoxy,
- Carboxy-nieder-alkyl,
- Cyano,

- Cyano-nieder-alkoxy,
Cyano-nieder-alkyl,
Cyanophenyl-nieder-alkoxy,
Cyclohexylcarbonyloxy-nieder-alkyl,
5 Cyclopropylcarbonyloxy-nieder-alkyl,
Cyclopropyloxy-benzyloxy-nieder-alkoxy,
Dioxolanyl-nieder-alkoxy,
Furyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
Furoyloxy-nieder-alkoxy,
10 Halo-phenoxy-nieder-alkyl,
Halobenzoyl-nieder-alkoxy,
Halobenzoyloxy-nieder-alkyl,
Halobenzoyloxy-nieder-alkoxy,
Halobenzyloxy-nieder-alkoxy,
15 Halogen,
Halogen-nieder-alkyl,
Halophenoxy,
Halophenyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
Hydroxy,
20 Hydroxy-benzoyloxy-nieder-alkyl,
Hydroxy-benzyloxy-nieder-alkoxy,
Hydroxy-nieder-alkoxy,
Hydroxy-nieder-alkyl,
Imidazolylcarbonyloxy-nieder-alkyl,
25 Methoxybenzoyl-nieder-alkyl,
Methoxybenzyl-oxy-nieder-alkoxy,
Methylendioxybenzoyl-nieder-alkoxy,
Morpholino-nieder-alkoxy,
Morpholinocarbonyloxy-nieder-alkoxy,
30 Morpholinocarbonyloxy-nieder-alkyl,
N-Methylaminophenyl-carbonyloxy-nieder-alkyl,
N-Methyl-benzylamino-nieder-alkoxy,
N-Methylpyrrolylcarbonyloxy-nieder-alkoxy,
N-nieder-Alkylbenzamido-nieder-alkyl,
35 Naphthyl-nieder-alkoxy,
Nicotinoyloxy-nieder-alkoxy,
Nicotinoyloxy-nieder-alkyl,
nieder-Alkanoylbenzoyloxy-nieder-alkyl,

- nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkoxy
nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkyl,
nieder-Alkenyl-benzyloxy-nieder-alkoxy,
nieder-Alkenyloxy,
5 nieder-Alkenyloxy-benzyloxy-nieder-alkoxy,
nieder-Alkoxy,
nieder-Alkoxy-benzoyloxy-nieder-alkyl,
nieder-Alkoxy-carbonyl,
nieder-Alkoxy-nieder-alkyl,
10 nieder-Alkoxybenzoylamino-nieder-alkyl,
nieder-Alkoxybenzylcarbonyloxy-nieder-alkyl,
nieder-Alkoxy-benzyloxy-nieder-alkoxy,
nieder-Alkoxy-benzylthio-nieder-alkoxy,
nieder-Alkoxy-carbonyl,
15 nieder-Alkoxy-carbonyl-nieder-alkoxy,
nieder-Alkoxy-carbonyl-nieder-alkyl,
nieder-Alkoxyphenyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
nieder-Alkyl,
nieder-Alkylbenzyloxy-nieder-alkoxy,
20 nieder-Alkylendioxy,
nieder-Alkylendioxybenzyloxy-nieder-alkoxy,
nieder-Alkylsulfonylbenzoyl-nieder-alkoxy,
nieder-Alkylthiobenzoyloxy-nieder-alkoxy,
nieder Alkylthio-benzyloxy-nieder-alkoxy,
25 Benzoyloxybenzyl-nieder-alkoxy,
Hydroxybenzyl-nieder-alkoxy,
nieder-Alkoxybenzyl-nieder-alkoxy,
nieder-Alkoxybenzylcarbonyloxy-alkoxy,
Phenoxy-benzyloxy-nieder-alkoxy,
30 Phenoxy-carbonyl-nieder-alkyl,
Phenoxy-nieder-alkenyloxy,
Phenoxy-nieder-alkinyloxy,
Phenyl-nieder-alkanoylamino-nieder-alkyl,
Phenyl-nieder-alkenyloxy,
35 Phenyl-nieder-alkoxy,
Phenoxy-nieder-alkyl,
Phenyl-nieder-alkylaminocarbonyl,
Phenoxy-nieder-alkylcarbonyl-nieder-alkoxy,

- Phenyl-nieder-alkylaminocarbonyl-nieder-alkyl,
Phenylaminocarbonyloxy-nieder-alkoxy,
Phenylaminocarbonyloxy-nieder-alkyl,
Phenyl-hydroxy-nieder-alkyl,
5 Phenyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy
Phenyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
Phenyl-oxadiazolyl-nieder-alkyl,
Phenyl-oxazolyl-nieder-alkoxy,
Phenyloxy-nieder-alkoxy,
10 Phenylsulfamoyl-nieder-alkyl,
Phenylsulfinyl-nieder-alkyl,
Phenylsulfonyl-nieder-alkoxy,
Phenylsulfonyl-nieder-alkyl,
Phenyltetrazolyl-thio-nieder-alkyl,
15 Phenylthio-nieder-alkoxy,
Phenylthio-nieder-alkyl,
Pyrazinylcarbonyloxy-nieder-alkyl,
Pyridylaminocarbonyloxy-nieder-alkoxy
Pyridylaminocarbonyloxy-nieder-alkyl,
20 Pyridylcarbamoxyloxy,
Pyridyl-nieder-alkoxy-nieder-alkoxy,
Pyridyl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
Pyridyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
Pyridylthio-nieder-alkyl,
25 Pyrimidinyloxy-nieder-alkoxy,
Pyrimidinythio-nieder-alkyl,
Thenoyloxy-nieder-alkoxy,
Thenoyloxy-nieder-alkyl,
Thienyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
30 Triazolyl-nieder-alkoxy,
Trifluormethylbenzyloxy-nieder-alkoxy, oder
Trifluormethyl-substituiertes Phenyl ist.

14. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-10, in denen R²
Cyclohexyl oder Benzoyloxymethylcyclohexyl ist.

- 35 15. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-10, in denen R²
Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Acenaphthyl ist.

16. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-10, in denen R² Pyridyl oder Oxopyridyl, oder durch 3-H-2-Thioxo-benzthiazolyl, nieder-Alkoxyphenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkoxy, Phenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkoxy, Phenyl-nieder-alkyl, Cyclohexyl-nieder-alkoxy, Phenoxy-nieder-alkyl oder Phenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl substituiertes Pyridyl oder Oxopyridyl ist;

17. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-10, in denen R² Pyrimidinyl oder durch Benzodioxanyl-nieder-alkoxy, Biphenyloxy, Biphenyl-nieder-alkoxy, Cyclohexyl-nieder-alkoxy, Cyclohexyloxy-nieder-alkoxy, Halophenyl-nieder-alkoxy, Halophenyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy, Indanyl-nieder-alkoxy, Naphthyl-nieder-alkoxy, Phenyl-nieder-alkyl, N-nieder-Alkyl-phenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkylamino, N-nieder-Alkyl-phenyl-nieder-alkylamino, nieder-Alkylthio, nieder-Alkoxy, nieder-Alkoxyphenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkoxy, nieder-Alkoxyphenyl-nieder-alkylamino, nieder-Alkylphenyl-nieder-alkylamino, Halophenyl-nieder-alkylamino, Halophenoxy-nieder-alkoxy, nieder-Alkylpyridyl-nieder-alkoxy, Phenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkoxy, Phenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkylthio, Phenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkylamino, Phenoxy-phenyl-nieder-alkoxy, Phenoxy-phenoxy, Phenyl-nieder-alkinyloxy, Phenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkoxy, Phenylthio-nieder-alkoxy, Phenyl-oxazolyl-nieder-alkoxy, Phenyl-nieder-alkinyloxy, Phenyl-nieder-alkenyloxy, Phenyl-nieder-alkylamino, Phenyl-pyridyl-nieder-alkoxy oder Phenylpyridyl-nieder-alkylaminosubstituiertes Pyrimidinyl ist.

18. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-10, in denen R² Halobenzoyl-nieder-alkyl-triazolyl, Phenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl-triazolyl oder Phenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkoxy-nieder-alkyl-triazolyl ist.

19. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-10, in denen R⁴

2-Oxo-imidazolidin-1-yl-nieder-alkyl,
4-Hydroxy-piperidin-1-yl-nieder-alkoxy,
4-Hydroxy-piperidin-1-yl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
4-Methyl-piperazin-1-yl-nieder-alkoxy,
4-Methyl-piperazin-1-yl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,

- 4-Methyl-piperazin-1-yl-nieder-alkyl-carbamoyloxy-nieder-alkyl,
1,2,4-Triazolyl-nieder-alkyl,
Amino,
Amino-nieder-alkyl,
5 Amino-nieder-alkyl-amino
Amino-nieder-alkyl-amino-nieder-alkyl,
Amino-nieder-alkoxyl
Amino-nieder-alkoxyl-nieder-alkyl,
Aminocarbonyloxy-nieder-alkyl,
10 Benzyloxy oder durch nieder-Alkyl, nieder-Alkenyl, nieder-Alkoxy,
Trifluormethoxy, nieder-Alkylthio, Hydroxy oder Halogen substituiertes
Benzyloxy,
Benzyloxy-nieder-alkyl oder durch nieder-Alkyl, nieder-Alkenyl,
nieder-Alkoxy oder Halogen substituiertes Benzyloxy,
15 Carbamoyloxy-nieder-alkyl,
Cyano-nieder-alkyl,
Di-nieder-Alkyl-amino,
Di-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkyl,
Di-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkyl-(N-nieder-alkyl)-amino-nieder-
20 alkyl,
Di-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkyl-amino
Di-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkyl-amino-nieder-alkyl,
Di-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkoxyl
Di-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkoxyl-nieder-alkyl,
25 Dihydroxy-nieder-alkoxy,
Dihydroxy-nieder-alkoxy-nieder-alkyl
Dihydroxy-nieder-alkyl-amino,
Dihydroxy-nieder-alkyl-amino-nieder-alkyl
Guanidinylnieder-alkoxy-nieder-alkyl,
30 Guanidinylnieder-alkyl,
Hydroxy,
Hydroxy-nieder-alkyl,
Sulfooxy-nieder-alkyl,
Hydroxy-nieder-alkoxyl,
35 Hydroxy-nieder-alkoxyl-nieder-alkyl,
Morpholin-4-yl-nieder-alkoxy,
Morpholin-4-yl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
Morpholin-4-yl-nieder-alkyl-carbamoyloxy-nieder-alkyl,

- Naphthyl-alkoxy oder durch nieder-Alkoxy substituiertes Naphthyl-alkoxy,
nieder-Alkoxy,
nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy
5 nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
nieder-Alkoxy-nieder-alkyl,
nieder-Alkyl,
nieder-Alkylsulfonylamino-nieder-alkyl,
Phenoxy-nieder-alkyl oder durch nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy
10 substituiertes Phenoxy-nieder-alkyl
Phenyl-thio-nieder-alkyl oder durch nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy
substituiertes Phenyl-thio-nieder-alkyl
Piperazin-4-yl-nieder-alkoxy,
Piperazin-4-yl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
15 Piperidin-1-yl-nieder-alkyl-carbamoyloxy-nieder-alkyl,
Piperidin-4-yl-nieder-alkoxy,
Piperidin-4-yl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
Pyridyl-nieder-alkoxyl,
Pyridyl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
20 Pyridylthio-nieder-alkyl,
Pyrimidinyloxy-nieder-alkyl oder durch nieder-Alkoxy substituiertes
Pyrimidinyloxy-nieder-alkyl
Tetrazolyl-nieder-alkyl,
Trifluormethylsulfonylamino-nieder-alkyl oder
25 Wasserstoff ist.

20. Die Verbindungen gemäss Anspruch 1-19,

- 4-[2-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-
yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthyl]-morpholin

(R)-3-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-
30 yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-propan-1,2-diol

(S)-3-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-
yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-propan-1,2-diol

(R)-3-[2-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-
yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthoxy]-propan-1,2-diol

- (S)-3-[2-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthoxy]-propan-1,2-diol
- 1-[2-[7-[(3R,4R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthyl]-4-methyl-piperazin
- 5 1-[(3R,4S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthanon
- (3R,4S,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-ol
- 3R,4R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[7-[(R)-2,3-dihydroxy-propoxymethyl]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin
- 10 (3R,4R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[7-[(S)-2,3-dihydroxy-propoxymethyl]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin
- (3R,4R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[6-[(R)-2,3-dihydroxy-propoxymethyl]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin
- 15 (3R,4R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[6-[(S)-2,3-dihydroxy-propoxymethyl]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidin
- 4-[(3R,4S,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-butan-1-ol
- 3-[(3R,4S,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-propan-1-ol
- 20 1-[2-[(3R,4R,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-äthyl]-4-methyl-piperazin
- 4-[2-(3R,4R,5S)-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-äthyl]-morpholin
- 25 (3R,4S,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-methoxy-benzoyloxy)-piperidin-5-ol
- (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-methoxy-benzoyloxy)-piperidin

- (3S,4R,5R)-4-[2-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethoxy]-äthyl]-morpholin
- (3S,4R,5R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-methoxymethyl-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin
- 5 [3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-carbaminsäure (3S,4R,5R)-4-[4-(3-benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethylester
- (3S,4R,5R)-4-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethylsulfanyl]-pyridin
- 10 2-(4-Cyclohexyl-butoxy)-5-[(3R,4R)-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-4-yl]-pyrimidin
- (3'R,4'R)-6-(3-Cyclohexyl-propoxy)-3'-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin
- (3S,4R,5R)-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-yl]-methanol
- 15 (3S,4R,5R)-N-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethyl]-N,N',N'-trimethyl-äthan-1,2-diamin
- (3S,4R,5R)-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethyl]-diäthyl-amin
- 20 1-[(3R,4S,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(2-morpholin-4-yl-äthoxymethyl)-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthanon
- (3R,4R)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin
- (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(3,4,5-trimethoxy-benzoyloxy)-piperidin
- 25 (3R,4R,5S)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-5-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-piperidin
- (3R,4R)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzoyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(quinolin-7-ylmethoxy)-piperidin

2-(7-((3R,4R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-naphthalin-2-ylmethoxy)-äthanol

7-((3R,4R)-4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-naphthalin-2-ylmethyl)-dimethyl-amin

5 (3R,4R)-3-(4-Benzoyloxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-phenyl)-piperidin

(3'R,4'R)-3'-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-6-[3-(2-methoxybenzyloxy)-propoxy]-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridin

10 (3R,4R)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxybenzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin

(3S,4R,5R)-1-[4-[4-(3-Benzoyloxy-propoxy)-phenyl]-5-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-3-ylmethyl]-imidazolidin-2-on

(3R,4R)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-7-ylmethoxy)-piperidin

15 (3R,4R)-3-(Isochinolin-7-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin

(3R,4R)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-(1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy)-piperidin

20 1-[2-[7-((3R,4R)-4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy)-äthyl]-4-methyl-piperazin,

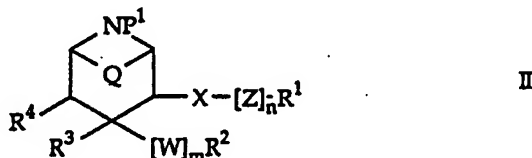
1-[2-[7-((3R,4S,5S)-5-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy)-äthyl]-4-methyl-piperazin,

25 (3R,4S,5S)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-5-ol,

(3R,4R,5S)-3-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-5-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-piperidin, und

(3'S,4'S)-3'-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[1,4']bipyridin-2-on.

21. Verbindungen der Formel II

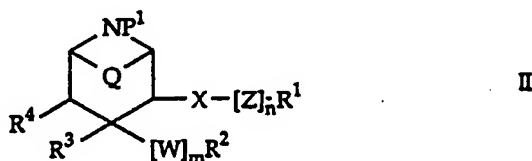


5

in der P¹ eine Schutzgruppe darstellt und die übrigen Symbole die Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und in R¹, R² und R⁴ gegebenenfalls enthaltene Hydroxygruppen in geschützter Form vorliegen können.

10 22. Arzneimittel, insbesondere zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Bluthochdruck, Herz- und Niereninsuffizienz, enthaltend eine Verbindung der Formel I von Anspruch 1 und ein therapeutisch inertes Excipiens.

15 23. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-20, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer Verbindung der Formel II



20

in der P¹ eine Schutzgruppe darstellt und die übrigen Symbole die Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und in R¹, R² und R⁴ gegebenenfalls enthaltene Hydroxygruppen in geschützter Form vorliegen können,

die Schutzgruppe(n) abspaltet, gewünschtenfalls in der so erhaltenen Verbindung der Formel I reaktionsfähige Gruppe funktionell abwandelt und/oder die Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch anwendbares Salz überführt, wobei die Herstellung
25 des 4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylenedioxy-benzyloxy)piperidin und dessen Hydrochlorid ausgeschlossen ist

24. Verbindungen der Formel I von Anspruch 1 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.

25. Verwendung von Verbindungen der Formel I von Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von
5 Bluthochdruck, Herz- und Niereninsuffizienz.

26. Die Erfindung wie hiavor beschrieben.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC/EP 96/03803

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D211/42 C07D401/12 C07D401/04 C07D401/06 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 505 868 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30 September 1992 see claim 1	1-26
A	US 4 007 196 A (CHRISTENSEN JORGEN ANDERS ET AL) 8 February 1977 see the whole document	1-26

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 October 1996

Date of mailing of the international search report

6-11-96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Kissler, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC./EP 96/03803

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0505868	30-09-92	AT-T- 127800	15-09-95
		AU-B- 659629	25-05-95
		AU-A- 1308192	01-10-92
		BG-B- 60796	29-03-96
		CA-A- 2061661	27-09-92
		DE-D- 59203619	19-10-95
		ES-T- 2078570	16-12-95
		HU-A- 66455	28-11-94
		JP-A- 5148204	15-06-93
		JP-B- 6102640	14-12-94
		LV-B- 10424	20-02-96
		NO-B- 178227	06-11-95
		NZ-A- 242067	24-02-95
		US-A- 5545658	13-08-96
		US-A- 5378712	03-01-95
		LT-A,B 861	27-03-95
		SI-A- 9210295	30-04-95
US-A-4007196	08-02-77	GB-A- 1422263	21-01-76
		BE-A- 893095	30-08-82
		AT-B- 333759	10-12-76
		BE-A- 810310	16-05-74
		CA-A- 1038390	12-09-78
		CH-A- 592059	14-10-77
		DE-A- 2404113	08-08-74
		FR-A- 2215233	23-08-74
		HK-A- 13081	10-04-81
		JP-C- 1268487	10-06-85
		JP-A- 49101385	25-09-74
		JP-B- 59046216	10-11-84
		JP-C- 1272362	11-07-85
		JP-A- 58174363	13-10-83
		JP-B- 59048826	29-11-84
		LU-A- 88398	04-05-94
		LU-A- 69264	10-04-74
		NL-A- 7401189	01-08-74
		SE-B- 401827	29-05-78
		US-A- 3912743	14-10-75

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC./EP 96/03803

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D211/42 C07D401/12 C07D401/04 C07D401/06 A61K31/445

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 505 868 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30. September 1992 siehe Anspruch 1	1-26
A	US 4 007 196 A (CHRISTENSEN JORGEN ANDERS ET AL) 8. Februar 1977 siehe das ganze Dokument	1-26



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Oktober 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11.11.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kissler, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT, EP 96/03803

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0505868	30-09-92	AT-T- 127800	15-09-95
		AU-B- 659629	25-05-95
		AU-A- 1308192	01-10-92
		BG-B- 60796	29-03-96
		CA-A- 2061661	27-09-92
		DE-D- 59203619	19-10-95
		ES-T- 2078570	16-12-95
		HU-A- 66455	28-11-94
		JP-A- 5148204	15-06-93
		JP-B- 6102640	14-12-94
		LV-B- 10424	20-02-96
		NO-B- 178227	06-11-95
		NZ-A- 242067	24-02-95
		US-A- 5545658	13-08-96
		US-A- 5378712	03-01-95
		LT-A,B 861	27-03-95
		SI-A- 9210295	30-04-95

US-A-4007196	08-02-77	GB-A- 1422263	21-01-76
		BE-A- 893095	30-08-82
		AT-B- 333759	10-12-76
		BE-A- 810310	16-05-74
		CA-A- 1038390	12-09-78
		CH-A- 592059	14-10-77
		DE-A- 2404113	08-08-74
		FR-A- 2215233	23-08-74
		HK-A- 13081	10-04-81
		JP-C- 1268487	10-06-85
		JP-A- 49101385	25-09-74
		JP-B- 59046216	10-11-84
		JP-C- 1272362	11-07-85
		JP-A- 58174363	13-10-83
		JP-B- 59048826	29-11-84
		LU-A- 88398	04-05-94
		LU-A- 69264	10-04-74
		NL-A- 7401189	01-08-74
		SE-B- 401827	29-05-78
		US-A- 3912743	14-10-75